

Darstellung und Umsetzungen von
Bis-[chromonyl-(3)]-methanen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Chemie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Winfried Luft
aus Berlin

Berlin 1972





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Darstellung und Umsetzungen von Bis-[chromonyl-(3)]-methanen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Chemie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Winfried Luft
aus Berlin

Berlin 1972

Vom Fachbereich Chemie

der Freien Universität Berlin als

Dissertation angenommen am 14.6.1972

Tag der mündlichen Prüfung: 7.7.1972

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Gnichtel



Inhaltsverzeichnis

A)	Theoretischer Teil	6
1	Einleitung und Problemstellung	6
1.1	Chromone mit Arzneimittelwirkung	6
1.2	Methoden zur Darstellung von Chromonen	9
1.3	Problemstellung	17
2	Reaktion von 2-Formyl-2'-hydroxyacetophenon mit Aldehyden	18
2.1	Einführung	18
2.2	Chromonyl-(3)-carbinole	20
2.2.1	Strukturbeweis	20
2.2.2	Acetylierung	26
2.3	Bis-chromonyl-(3) - methane	26
2.3.1	Strukturbeweis	26
2.3.2	Hydrierung von Styryl-bis-chromonyl-(3)-methanen	30
2.4	Bildung von 2-Hydroxy-chromanonen-(4)	32
2.4.1	2-Hydroxy-3-alkylidenchromanone-(4)	32
2.4.1.1	Darstellungsversuche	32
2.4.1.2	Strukturbeweis	35
2.4.1.3	Acetylierungsversuche	42
2.4.2	2-Hydroxy-3-alkylchromanone-(4)	45
2.4.2.1	Darstellung	45
2.4.2.2	Strukturbeweis	46
2.5	3-Benzylchromone	48
2.5.1	Darstellung	48
2.5.2	Strukturbeweis	48

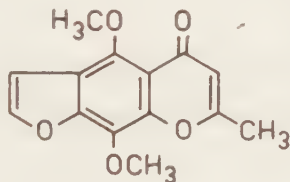
2.6	Bildung von Salicyloylmethyl-chromonyl- -(3)-carbinol	51
2.6.1	Darstellungsversuche	51
2.6.2	Strukturbeweis	51
2.6.3	Reaktionen	54
2.7	Reaktionsablauf	57
3	Bis-chromonyl-(3)-methane aus 1,3-Bis- -salicyloylpropanen	62
3.1	Einführung	62
3.2	Cyclisierung mit Ameisensäureäthylester	64
3.2.1	Bildung von Chromonyl-(3)-2-hydroxy- -chromanon-(4)-yl-(3)-methanen	64
3.2.1.1	Darstellung	64
3.2.1.2	Strukturbeweis	64
3.2.1.3	Dehydratisierung	67
3.3	Cyclisierung mit N,N-Dimethylformamid- dimethylacetal	70
3.3.1	Darstellung	70
3.3.2	Strukturbeweis	71
3.3.3	Ringspaltungsreaktionen mit nucleophilen Agenzien	74
3.3.3.1	Hydrolyse	74
3.3.3.2	Strukturbeweis	75
3.3.3.3	Reaktion mit Aminen	77
3.3.3.4	Strukturbeweis	81
3.4	Darstellung von 1,3-Bis-salicyloyl-propanen	82
3.4.1	durch FRIESSche Verschiebung	82
3.4.2	durch Hydrolyse von Dicumarolen	83
3.4.3	Strukturbeweis	87

4	3-(2-Salicyloyläthyl)-chromon	88
4.1	Darstellung	88
4.2	Strukturbeweis	89
4.3	Reaktionen	90
5	Zusammenfassung	90
B)	Experimenteller Teil	94
C)	Literaturverzeichnis	123

A) Theoretischer Teil

1 Einleitung und Problemstellung

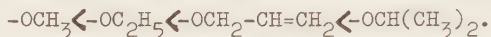
1.1 Als E. SPÄTH und W. GRUBER¹⁾ im Jahre 1938 erkannten, daß es sich bei dem aus den Früchten der Umbellifere *Amni visnaga* isolierten Khellin um 4,9-Dimethoxy-7-methylfuro [3,2-g]chromon handelte, wurde die Chromonchemie für Pharmazeuten und Pharmakologen interessant, denn Khellin war bereits seit langem als Spasmolytikum bekannt²⁾.



Khellin

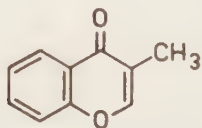
Die Totalsynthese des Khellins^{3,4,5,6,7)} erwies sich jedoch als unwirtschaftlich, so daß Khellin bis heute noch aus dem Pflanzenmaterial isoliert wird. Deshalb versuchte man, synthetisch leichter zugängliche Chromone mit spasmolytischer und vasodilatatorischer Wirkung zu finden. 3-Methylchromon⁸⁾, Chromon-2-carbonsäurealkylester⁸⁾, 2-(Pyridyl-(3 bzw. 4))-chromon⁹⁾, am Benzolkern polymethoxysubstituierte 2-Methylchromone¹⁰⁾ und 6(7)-Äthoxycarbonylmethoxy-2-methyl(phenyl)-3-methylchromone¹¹⁾ zeigten eine stärkere coronardilatorische Aktivität als Khellin. Die Entwicklung dieser Synthesen erfolgte planmäßig, da sich Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung erkennen ließen. Während unsubstituiertes Chromon nicht wirksam ist, erhöhen

2-Alkylgruppen mit wachsender Kettenlänge den Effekt (G. JONGE-BREUR)¹⁰⁾. Auch die Einführung einer 8-Alkoxygruppe verursacht eine Effektsteigerung in ähnlicher Folge:

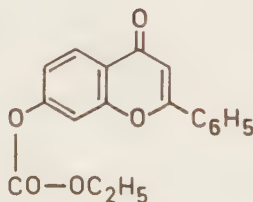


Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen erhöht sich die pharmakologische Wirkung von Chromon-2-carbonsäurealkylestern mit wachsender Kettenlänge der Esteralkylgruppe⁸⁾.

Von den bisher genannten Verbindungen finden Crodimyl^R und Efloxat^R therapeutische Verwendung.

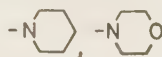
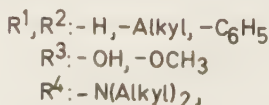
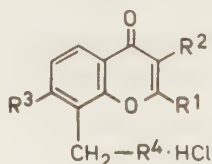


Crodimyl

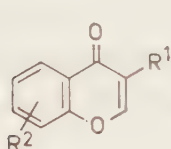


Efloxat

Das Einführen aliphatischer Aminogruppen in den Chromonring, wie z.B. in 6-Amino(sek. Amino)-2-alkyl(aryl)-3-methylchromonen¹²⁾, steigert im Vergleich zu Khellin den myotrop spasmolytischen Effekt und verleiht den Substanzen in Form der Hydrochloride eine bessere Löslichkeit. Bei 8-sec.-aminomethyl-substituierten Chromonen entdeckte man hirnstammstimulierende Wirkungen¹³⁾, die z.T. stärker als die des Pikrotoxins¹⁴⁾ sind. Diese Chromone können folgendermaßen aufgebaut sein:



Als Diagnostika für die Nebennierenrindenfunktion konnten 3-Pyridylchromone eingesetzt werden¹⁵⁾.

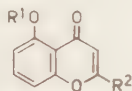


R¹: (2,3,4-) N₆

R²: -Halogen, -Alkyl,
-Alkoxy, -A cyl, -CF₃

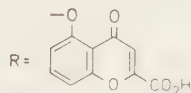
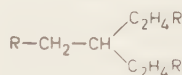
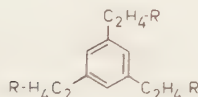
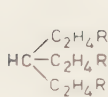
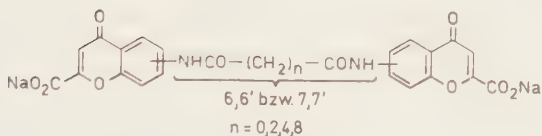
Bei 2-Aryl(Furyl-, Cyclohexyl-)aminocarbonylchromonen ließen sich antikoagulierende und analgetische Aktivitäten feststellen¹⁶⁾.

In letzter Zeit wurden Chromonderivate dargestellt, die zur Therapie von Allergosen, z.B. allergisches Asthma^{17,18)}, Heufieber und Urticaria, verwendbar sein sollen:



R¹: -H, -CH₂-C₆H₅, -C₂H₄-CH=CH₂,
-CH₂-CH=CH₂

R²: CO₂R (R: Alkali, Erdalkali, -NH₄,
organische Basen), Amide, Ester

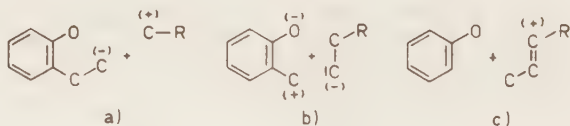


1.2 Betrachtet man die Strukturformel des Benzopyrons-(4), lassen sich zum Aufbau des heterocyclischen Teils folgende Wege diskutieren:

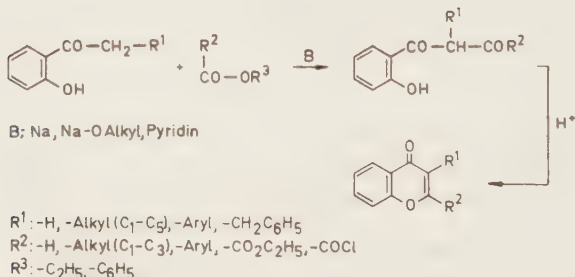
a) Bei der CLAISEN-Kondensation wird die aktive Methylengruppe eines o-Acylphenols acyliert. Die Umlagerungsreaktionen nach KOSTANECKI, ALLAN-ROBINSON und BAKER-VENKATARAMAN beginnen mit einer O-Acylierung.

b) Analog der Acylierung unter a) nach CLAISEN können auch z.B. 2-Methoxybenzoesäuremethylester mit Ketonen reagieren.

c) Bei der SIMONIS-Reaktion und ähnlichen Synthesen wird ein Phenol von Alkyl- bzw. Arylpropen-Derivaten O-alkyliert.

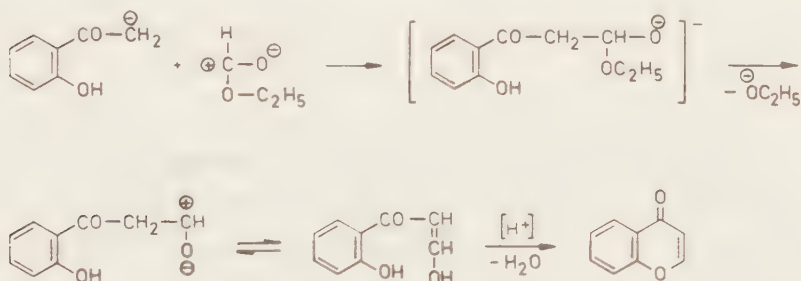


Synthesen, die nach Art der CLAISENSchen Esterkondensation ablaufen, vermitteln o-Hydroxyacetophenonen den zum Chromon fehlenden Baustein durch basisch katalysierte Acylierung^{19,20}:

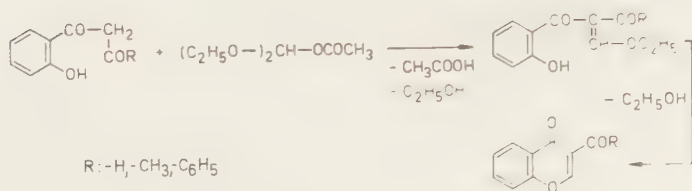
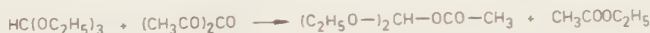


Da die Reste R^1 und R^2 als Phenyllderivate sowie der Benzolkern in vielfältiger Weise substituiert sein können, eröffnet sich eine große Auswahlmöglichkeit zur Darstellung von Chromonderivaten.

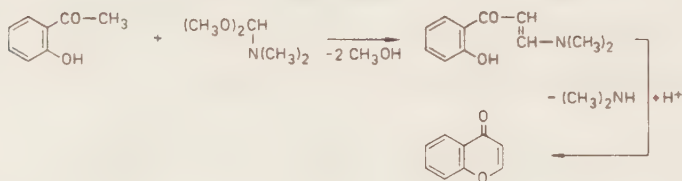
Wie aus dem angegebenen Reaktionsschema ersichtlich ist, können o-Hydroxyacetophenone bzw. Desoxybenzoine durch Formylierung ($R^2 = H$) in 3-substituierte Chromone bzw. Isoflavone übergeführt werden. So gelingt z.B. mit Hilfe des Ameisensäure-äthylesters in Gegenwart von Natrium ^{21,22)} bzw. Na-Methylat ²³⁾ eine einfache Synthese des unsubstituierten Chromons über 2-Formyl-2'-hydroxyacetophenon als Zwischenprodukt:



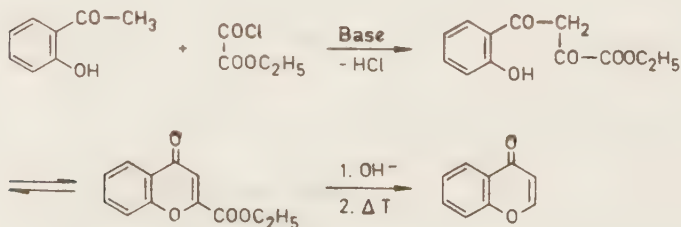
Unter milden Kondensationsbedingungen reagiert Orthoameisensäuretriäthylester in Gegenwart von Acetanhydrid ²⁴⁾ bzw. Piperidin/Pyridin über eine Äthoxymethylenstufe u.a. zu Acylchromonen ²⁵⁾:



In diesem Zusammenhang seien weitere Formylierungen der aciden Methylgruppe von o-Hydroxyacetophenonen, um 3-substituierte Chromone aufzubauen, genannt. Die Reaktion mit Formamid-(anilid)²⁶⁾ bzw. $\text{Zn}(\text{CN})_2$ und trockenem Chlorwasserstoff²⁷⁾ verläuft über die Iminomethylenstufe. Anschließende Hydrolyse führt zum 2-Formylderivat. Mit N,N-Dimethylformamiddimethylacetal läßt sich die Dimethylaminomethylenverbindung darstellen, die dann mit Säuren zum Chromon²⁸⁾ cyclisiert:

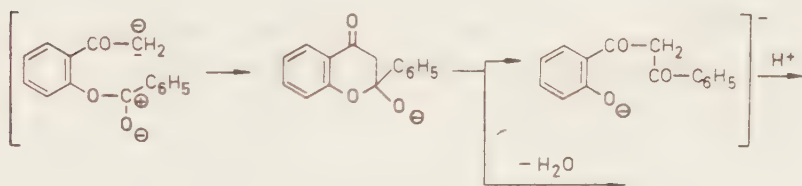


Ein weiterer Syntheseweg zu 3-Alkyl(Aryl)chromonen bietet sich durch Reaktion mit Oxalsäurediäthylester²⁹⁾ und Na-Äthylat oder unter sehr milden Kondensationsbedingungen mit Oxalsäureäthylesterchlorid in Pyridin³⁰⁾. Die zunächst entstandenen 2-Carbonsäureäthylester werden anschließend verseift und decarboxyliert:

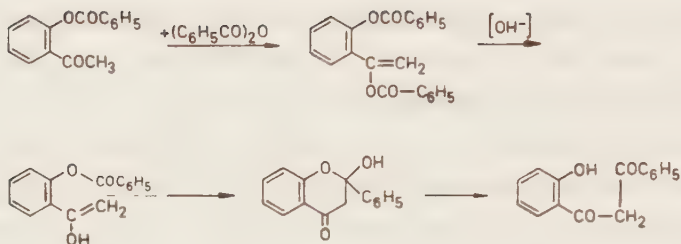


Während die Gewinnung polyhydroxy-substituierter Produkte durch Verfahren, die stark basische Kondensationsmittel anwenden, häufig scheiterte, gelang es BAKER (1953)³⁰⁾, mit der Esterchlorid-Methode eine Reihe Isoflavone natürlich vorkommender Bestandteile darzustellen, z.B. Daidzein, Genistein, Fisetin.

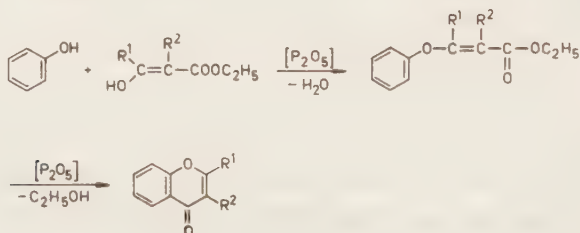
Als intramolekulare CLAISEN-Kondensation ist die BAKER-VENKATARAMAN-Umlagerung (1933) aufzufassen³¹⁾:



Nach dieser Methode ließen sich auch solche natürlich vorkommenden Flavone gewinnen, deren Darstellung nach ALLAN-ROBINSON (1924) nicht möglich war. Die ALLAN-ROBINSON-Methode ist eine Variante des KOSTANECKI-Verfahrens³²⁾. Dabei werden o-Hydroxyacetophenone durch Acylierung mit Säureanhydriden und den Alkalisalzen der entsprechenden Säuren zu 2-Methylchromonen bzw. Flavonen umgesetzt. Außerdem entstehen auch die entsprechenden 3-Acylderivate. Untersuchungen von T. SZÉLL (1969) haben die Übereinstimmung des Umlagerungsvorgangs der KOSTANECKI-ROBINSON-Reaktion mit der BAKER-VENKATARAMAN-Reaktion bewiesen³³⁾. SZÉLL hat gezeigt, daß die Aktivierung der Methylenkomponente durch die Bildung eines Enolesters erklärt werden kann:

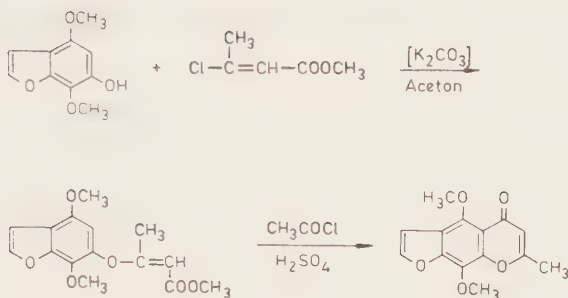


Nach SIMONIS³⁴⁾ (1914) können β -Ketoester mit Phenolen und P_2O_5 als Kondensationsmittel über die Stufe der β -Phenoxyacrylester Chromone bilden:

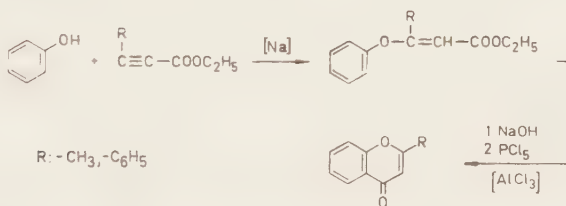


Das saure Kondensationsmittel schränkt jedoch die Substitutionsmöglichkeit der Phenolkomponente stark ein, da sowohl das phenolische H-Atom als auch das dazu orthoständige H-Atom in ihrer Aktivität miteinander konkurrieren können³⁵⁾. Im letzten Fall erfolgt C-Alkylierung unter Bildung von Cumarinen (PECHMANN-Reaktion).

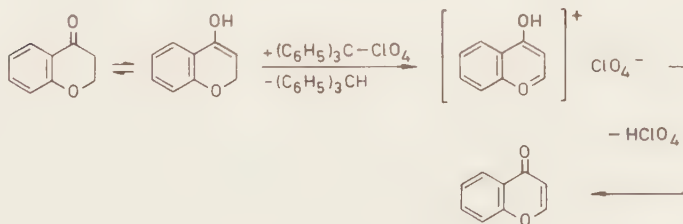
Eine Verbesserung erfährt die SIMONIS-Reaktion, indem Phenolate statt mit der Enolform der β -Ketoester mit β -Chlorcrotonsäureestern³⁵⁾ umgesetzt werden, wie z.B. an einer Khellinsynthese gezeigt worden ist⁵⁾:



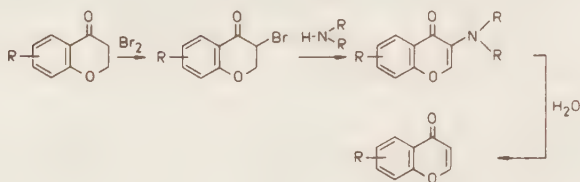
2-Phenoxyacrylsäurederivate entstehen auch aus Propiolsäureestern (S. RUHEMANN)³⁶⁾;



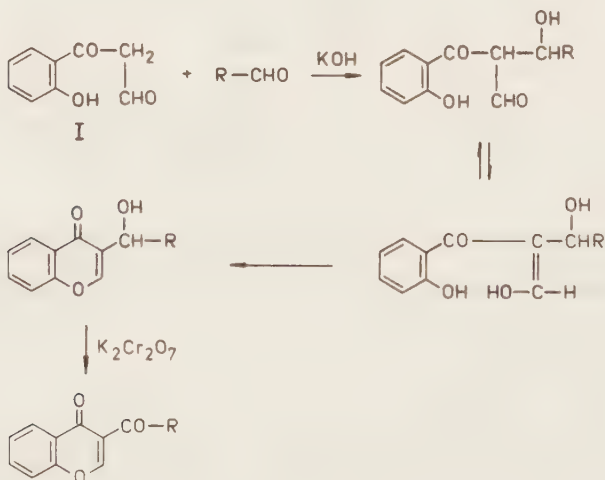
Chromone sind auch durch Dehydrierung von Chromanonen synthetisch zugänglich. So kann man z.B. Triphenylcarboniumperchlorat³⁷⁾ als Oxydationsmittel anwenden:



Ein Verfahren zur Halogenideliminierung ist folgendes³⁸⁾:

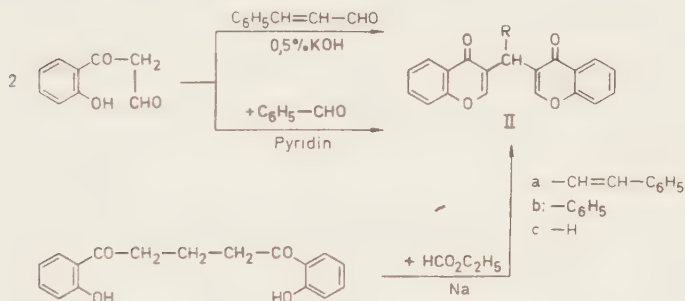


Eine neue Methode, um Chromonderivate aus 2-Formyl-2'-hydroxyacetophenon (I) aufzubauen, fanden F. EIDEN und H. HAVERLAND²³⁾. Durch Addition des Acetophenon-Derivats I in verdünnter KOH-Lösung ließen sich Chromonyl-(3)-carbinole darstellen, die nachfolgend zu 3-Acylchromonen oxydiert wurden:

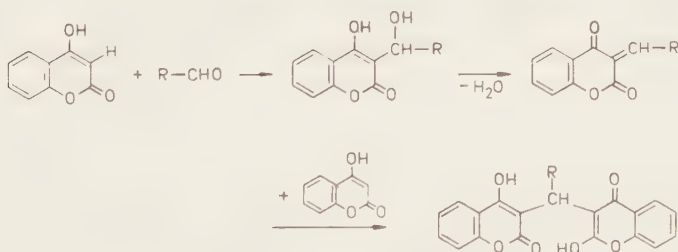


Bei dem Versuch, Zimtaldehyd in das entsprechende Styrylcarbinol zu überführen, wurde eine Verbindung erhalten, deren Spektral- und Analysendaten auf das Bis-chromonyl-(3)-styryl-methan (IIa) paßten. In Pyridin ließ sich auch Benzaldehyd zu

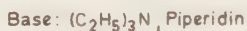
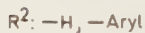
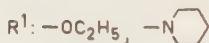
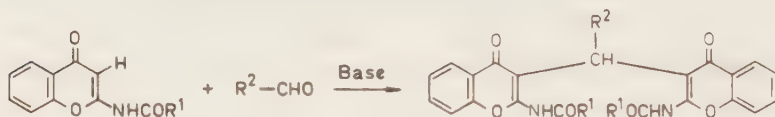
einem solchen Körper umsetzen, dem Bis-chromonyl-(3)-phenyl-methan (IIb). Der Grundkörper dieser Bis-chromone, das Bis-chromonyl-(3)-methan (IIc), hatten C. MENTZER et al.³⁹⁾ schon im Jahre 1945 durch Cyclisierung von 1,3-Bis-salicyloyl-propan mit Ameisensäureäthylester in Gegenwart von Natrium gewonnen.



Andere Bis-benzopyron-Systeme waren bereits bekannt. So reagiert 4-Hydroxycumarin mit Aldehyden in folgenden Schritten zu Dicumarolen⁴⁰⁾:



In neuerer Zeit wurde berichtet⁴¹⁾, daß sich Aldehyde in der 3-Stellung von 2-Aminochromonen addieren können:



1.3 Es erschien interessant, herauszufinden, ob und unter welchen Bedingungen das 2-Formyl-2'-hydroxyacetophenon prinzipiell mit Aldehyden Bis-chromonyl-(3)-methane II bilden kann. In diesem Zusammenhang wollte ich Einblick in den Mechanismus dieser Reaktion bekommen. Darüberhinaus sollte versucht werden, die Struktur der Bis-chromonyl-(3)-methane II auch auf dem Wege einer weiteren eindeutigen Synthese zu beweisen.

2 Reaktionen von 2-Formyl-2'-hydroxyacetophenon mit Aldehyden

2.1 Zunächst versuchte ich festzustellen, wie sich außer Benzaldehyd andere Aldehyde gegenüber 2-Formyl-2'-hydroxyacetophenon (I) unter den gleichen Reaktionsbedingungen²³⁾, die zur Bildung des Phenyl-bis-chromonyl-(3)-methans (IIc) führten, verhalten. Die folgenden Aldehyde wurden deshalb mit dem Acetophenon I im Molverhältnis 1:1 in Pyridin umgesetzt (Methode A): p-Toluyll-, 4-Nitrobenz-, 2,4-Dinitrobenz-, Pyridin-4-carb-, Anis-, 4-Dimethylaminobenz-, 4-Chlorbenz-, Propion-, 2-Nitrozimtaldehyd und Chloral.

Diese Versuchsreihe wurde durch Reaktion von I mit 4-Nitrobenz-, 3,4-Dimethoxyzimt- und Pyridin-4-carbaldehyd in 0,5-prozentiger methanolischer Kalilauge²³⁾ ergänzt (Methode B).

Die Versuche ergaben, daß außer Anis-, 4-Dimethylaminobenz- und Propionaldehyd die Aldehyde mit dem Acetophenon I reagierten. Nach Methode A wurden mit p-Toluyll-, Pyridin-4-carb-, 4-Nitrobenz-, 4-Chlorbenz- bzw. 2-Nitrozimtaldehyd Gemische erhalten, die - ausgenommen das Produkt aus 4-Chlorbenzaldehyd - aufgetrennt oder gereinigt werden konnten. 2-Nitrozimtaldehyd verharzte in Kalilauge als Reaktionsmilieu.

Aus den mit Hilfe der Massenspektren und der Elementaranalysen (siehe experimenteller Teil Tabelle XV und XVI) aufgestellten Summenformeln der isolierten Verbindungen ließen sich zwei Gruppen von Reaktionsprodukten erkennen (Tabelle I): Zur ersten Gruppe gehören die Chromonyl-(3)-carbinole III (siehe auch Formelschema S. 26), zur zweiten Gruppe die Bis-chromonyl-(3)-methane II (siehe auch Formelschema S. 32). Es stellte sich her-

Tabelle I

	Bis-chromonyl- -(3)-methane II	Molgewicht Gef. (Ber.)	Darstel- lungs- methode	Summen- formel
IIb	Styryl-	406(406,4)	A, B	$C_{27}H_{18}O_4$
IIc	Phenyl-	380(380,4)	A	$C_{25}H_{16}O_4$
IIId	p-Tolyl-	394(394,4)	A	$C_{26}H_{18}O_4$
IIe	2-Nitrostyryl-	451(451,5)	A	$C_{27}H_{17}NO_6$
IIIf	3,4-Dimethoxy- styryl	466(466,5)	B	$C_{29}H_{22}O_6$
	Chromonyl-(3)- carbinole III			
IIIa	4-Nitrophenyl-	297(297,3)	A, B	$C_{16}H_{11}NO_5$
IIIb	Trichlor- methyl-	293(293,5)	A	$C_{11}H_7Cl_3O_3$
IIIc	2,4-Dinitro- phenyl-	342(342,3)	A	$C_{16}H_{10}N_2O_7$
IIId	Pyridyl-(4)- ⁺)	253(253,3)	A, B	$C_{15}H_{11}NO_3$

Methode A: in Pyridin

Methode B: in 1N KOH/CH₃OH

+) : H. HAVERLAND nach Methode B (unveröffentlicht)

aus, daß nach Methode A solche Aldehyde, deren Formylrest mit elektrophilen Substituenten verknüpft war, d.h. 4-Nitrobenz-, 2,4-Dinitrobenz-, Pyridin-4-carbaldehyd sowie Chloral, ausschließlich die Verbindungen der ersten Gruppe bilden. Die Ausbeuten betrugen 6,5 bis 22 Prozent.

Zur zweiten Gruppe zählen die mit p-Toluy-, 2-Nitrozim- bzw. 3,4-Dimethoxyzimtaldehyd nach Methode A oder B dargestellten Verbindungen. Die Ausbeuten lagen zwischen 20 und 60 Prozent.

2.2 Chromonyl-(3)-carbinole

2.2.1 Die eindeutige Identifizierung der zu den Chromonyl-(3)-carbinolen III gezählten Verbindungen erfolgte mit IR-, UV- und NMR-Spektren. Außerdem wurden diese Meßergebnisse mit denen des bereits bekannten Phenyl-chromonyl-(3)-carbinols²³⁾ verglichen.

Die IR-Spektren zeigen Banden zwischen 1620 und 1650/cm, wie sie für die Carbonylbanden von Chromonen charakteristisch sind (Tabelle II). Beim Phenylderivat liegt diese Bande gleichfalls bei 1650/cm. Zwischen 3300 und 3400/cm erscheint eine breite Bande, die den Valenzschwingungen einer chelatisierten Hydroxylgruppe zuzuordnen ist. Die Vergleichssubstanz weist bei 3440/cm eine analoge Absorption auf.

Die UV-Spektren der Chromonylcarbinole III weisen das für Chromone typische Kurvenbild auf (Abbildung 1). Die Maxima stimmen erwartungsgemäß mit denen der Vergleichsverbindungen überein (Tabelle II).

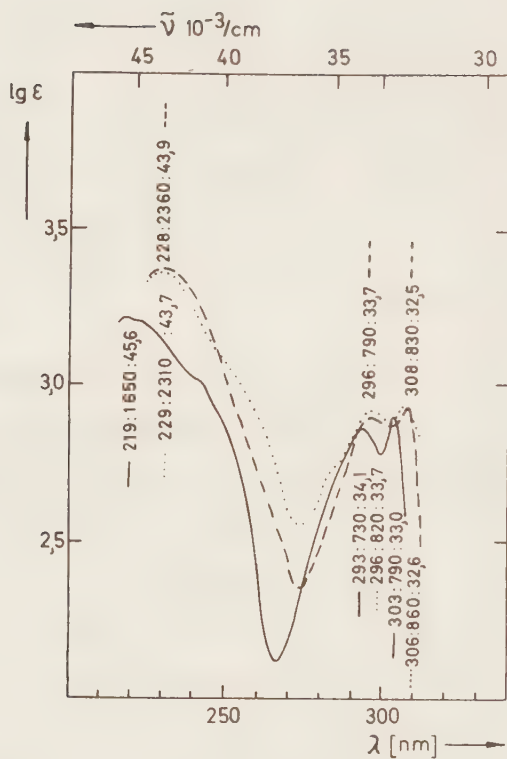


Abb. 1 UV-Spektrum von —Chromon,
Chromonyl-(3)-phenylcarbinol,
 ---Phenyl-bis-chromonyl-(3)-methan (IIc)

Wie ich fand, ließ sich die Chromonyl-(3)-carbinolstruktur durch die NMR-Signale der CH-, OH- und Ringprotonen in der C₂- bzw. C₅-Stellung charakterisieren. Diese Signale tauchen in sämtlichen

Tabelle II

Bis-chromony-(3)- methane II		IR (KBr) C=O OH (cm^{-1})	UV (Dioxan) λ (nm) $\log \epsilon$ (l/Mol·cm)		
IIa	unsubstituiert	1640	231,7	296,3	307,0
			3,22	2,86	2,90
IIb	Styryl-	1645	238,5	295,3	307,5
			3,27	2,82	2,77
IIc	Phenyl-	1635	228,5	296,5	307,5
			3,36	2,90	2,92
IIId	p-Tolyl-	1635	228,5	296,3	307,5
			3,65	3,06	3,11
IIe	2-Nitrostyryl-	1630	236,0	295,5	307,5
			3,38	2,88	2,89
IIIf	3,4-Dimethoxy- styryl-	1630	230,3	297,0	306,5
			3,66	3,30	3,28
			262,5		
			3,34		
IIg	Phenäthyl-	1640	230,5	295,5	307,3
			3,55	3,01	3,01
IIh	3,4-Dimethoxy- phenäthyl-	1645	231,5	294,7	307,5
			3,67	3,14	3,13
IIi	Methyl-	1645	231,0	295,8	307,5
			3,58	3,16	3,16
IIj	Bis-(6-methylchro- monyl-(3))-methan	1655	234,5	304,0	315,0
			3,58	3,00	2,97
Chromon		1650	218,8	293,0	303,5
			3,22	2,86	2,90

Tabelle II (Fortsetzung)

Chromonyl-(3)- carbinole III		IR (KBr) C=O OH (cm ⁻¹)		UV (Dioxan) λ (nm) log ϵ (l/Mol·cm)		
	Phenyl-	1650	3440	229,0	296,5	305,8
				3,36	2,91	2,94
IIIe	Acetat	1640	1745	229,5	295,5	305,5
				3,24	2,81	2,84
IIIa	4-Nitrobenz-	1620	3380	221,0	293,0	306,3
				3,29	3,01	2,85
	Acetat	1640	1740	219,2	293,0	304,7
				3,39	3,13	3,01
IIIb	Trichlormethyl-	1625	3290	228,8	294,8	304,5
				3,28	2,88	2,92
	Acetat	1645	1760	228,8	293,5	304,2
				3,23	2,86	2,88
IIIc	2,4-Dinitrophenyl-	1630	3340	222,8	295,5	306,5
				3,39	2,97	2,92
	Acetat	1640	1735	222,5	295,0	305,3
				3,48	3,05	3,00
IIId	Pyridyl-(4)-	1635	3360	229,5	295,5	305,5
				3,27	2,81	2,84
	Acetat	1640	1740	229,3	296,0	306,7
				3,37	2,86	2,90
IIIIf	p-Tolyl-(Acetat)	1645	1745	227,7	295,5	305,0
				3,33	2,81	2,85
IIIg	2-Nitrostyryl-	1640	1730	239,0	295,0	305,5
	-(Acetat)			3,46	2,95	2,98

Spektren auf. Ihre Daten sind in der Tabelle III zusammengestellt. Die chemische Verschiebung des Methinprotons wurde mit Phenyl-chromonyl-(3)-carbinol und Diphenylcarbinol⁴²⁾ verglichen. Die bei diesen Substanzen gefundenen Werte der Methinsignale von 5,83 bzw. 5,45 ppm entsprechen denen der Carbinole III. Die Signalverschiebung nach tieferem Feld läßt sich durch die elektrophilen Substituenten erklären. Bei den gut aufgelösten Spektren wurde eine Kopplungskonstante $J_{CH,OH} = 4,5 - 5,0$ Hz gefunden. Das Hydroxylproton ist in jedem Fall mit D_2O austauschbar. Es verbleibt ein Methinsignal als Singulett. Die Lage der Ringprotonen $H-C_2$ und $H-C_5$ wurde mit den Spektren des Phenyl-chromonyl-(3)-carbinols und Chromons verglichen. Die Signale des C_2 -Protons bilden in einigen Fällen ein Dublett mit der kleinen Kopplungskonstante von $J = 1$ Hz. Der Grund dafür dürfte in einer long-range-Kopplung mit dem Methinproton zu suchen sein. Die Signallage dieser Protonen ist substituentenabhängiger als die Signale des C_5 -Protons, wie aus der Tabelle III ersichtlich ist. Das C_5 -Proton tritt als Dublett auf ($J = 8-8,5$ Hz), zeigt aber bei einer besseren Aufspaltung auch die m-Kopplung von $J = 1 - 1,5$ Hz.

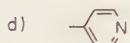
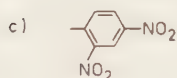
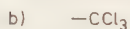
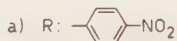
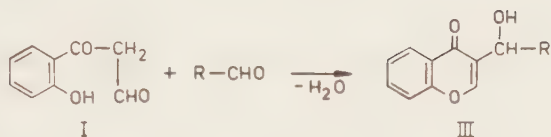
Tabelle III

Chromonyl-(3)- carbinole III		NMR (ppm)				LM
		CH	OH	H-C ₂	H-C ₅	
IIIa	Phenyl-	5,83s	5,83s	8,33d	7,96d	DMSO-d ₆
		J=4,5Hz/CDCl ₃		J=1Hz	J=8Hz	
	4-Nitrophenyl-	5,98d	6,29d	8,25d	- - ²⁾	"
IIIb	Trichlormethyl-	J=4,5Hz		J=1Hz		
		5,70 ¹⁾	5,60 ¹⁾	8,53s	8,12d	"
IIIc	2,4-Dinitro- phenyl-	J=8Hz				
		6,50d	6,60d	8,63d	8,37q	"
IIId	Pyridyl-(4)-	J=5Hz		J=2Hz	J=8,5Hz	
		5,80d	6,18d	8,36d	8,02d	"
	Chromon	J=5Hz		J=1Hz	J=8Hz	
		5,80d	6,18d	8,36d	8,02d	"
	Diphenyl- carbinol ⁴²⁾	5,45	4,19			CS ₂

(LM = Lösungsmittel; 1) = unscharf; 2) = nicht aufgelöst)

Die spektroskopischen Meßwerte der Verbindungen der Carbinol-Gruppe stimmen untereinander und mit den Werten von Vergleichs-substanzen überein. Diese Ergebnisse sowie die Elementaranalysen beweisen, daß die Verbindungen IIIa - IIId als Chromonyl-

-(3)-carbinole anzusehen sind.



2.2.2 Die Hydroxylgruppen der Chromonyl-(3)-carbinole III ließen sich acetylieren²³⁾. Im IR-Spektrum tauchen anstelle der HO-Banden Ester-carbonylbanden im Bereich von 1735 bis 1760/cm auf. Die übrigen IR- und UV-Daten der Acetate stimmen mit denen der Carbinole III überein, wie ein Vergleich in der Tabelle II zeigt.

2.3 Bis-chromonyl-(3)-methane

2.3.1 Die Struktur der zweiten Gruppe isolierter Produkte versuchte ich ebenfalls mit Hilfe ihrer spektroskopischen Eigenschaften zu ermitteln. Als Vergleichssubstanzen zog ich Chromon, Chromonyl-(3)-carbinole III und Styryl-(IIb) bzw. Phenyl-bis-

-chromonyl-(3)-methan (IIc) heran.

Die IR-Spektren zeigen eine scharfe C=O-Bande zwischen 1630 und 1655/cm (Tabelle II). Das Styryl-(IIb) bzw. Phenylderivat (IIc) (1645 bzw. 1635/cm), aber auch andere Chromone (siehe Tabelle II), absorbieren ebenfalls in diesem Bereich. Da eine OH-Valenzschwingung fehlt und auch die Eisenchlorid-Reaktion negativ ausfällt, kann man annehmen, daß weder phenolische noch enolische Hydroxylgruppen vorhanden sind.

Kurvenform und Maxima der UV-Spektren stimmen mit denen der Chromoncarbinole III und des Styryl-(IIb) bzw. Phenyl-bis-chromonyl-(3)-methans (IIc) überein (Abbildung 1).

Die symmetrische Struktur der vermuteten Bis-chromony-(3)-methane II sollte sich im NMR-Spektrum durch Signale von je zwei C_2 - bzw. C_5 -Ringprotonen zu erkennen geben. Außerdem ist eine nach tiefem Feld verschobene CH-Frequenz der trisubstituierten Methangruppen zu erwarten. Tatsächlich erfüllen die Spektren des Phenyl-(IIc), p-Tolyl- (IIId) und 2-Nitrostyrylderivats (IIe) diese Erwartungen. Verglichen mit der Lage des Methinsignals von Triphenylmethan⁴²⁾ bei 5,46 ppm (Tabelle IV), sind diese Signale des Phenyl-(IIc) und p-Tolyl-bis-chromonyl-(3)-methans (IIId) (bei 5,90, 5,85 ppm) in ähnlichem Maße verschoben, wie es bei den Chromonyl-(3)-carbinolen III (2.2) bereits beschrieben wurde (Tabelle III). Der Unterschied von 0,4 ppm wird offensichtlich durch den Chromonring bewirkt. Das Verschiebungsmaß der C_2 - bzw. C_5 -Ringprotonen gab das Chromon an. Auch hier differiert das Signal des Pyronprotons ähnlich stark, wie es bei den Carbinolen III erwähnt wurde. Das H- C_2 -Signal der Bis-chromone erscheint stets als Singulett, dessen Integralauswertung zwei Protonen ent-

spricht. Das Doppeldublett der C₅-Protonen ist nur beim 2-Nitrostyrylderivat(IIe) genügend aufgelöst. Die Lage (8,55 ppm) und die Kopplungskonstante (J = 8 Hz) stimmen mit den Daten des Chromons (8,53 ppm; J = 7,5 Hz) überein. In der Abbildung 10 (S. 73) werden die oben beschriebenen Signalverschiebungen verdeutlicht.

Von der Styryl-(IIb) und 3,4-Dimethoxystyrylverbindung (IIf) ließ sich kein NMR-Spektrum aufnehmen, da sie sich in Trifluoressigsäure als Lösungsmittel zersetzten.

Die in Trifluoressigsäure aufgenommenen Spektren zeigen starke Signalverschiebungen der aromatischen Protonen nach tiefem Feld hin. Die Ursache könnte die Bildung von Piryliumsalzen sein⁴³⁾.

Tabelle IV

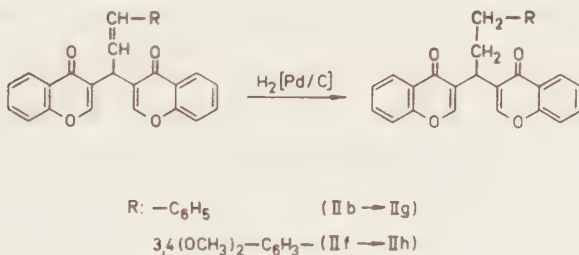
Bis-chromonyl- -(3)-methane II		NMR (ppm)			LM
		CH	2 H-C ₂	2 H-C ₅	
IIc	Phenyl-	5,90 ¹⁾	8,60s	- ²⁾	TFE
IIId	p-Tolyl-	5,85s	8,60s	- ²⁾	"
IIe	2-Nitrostyryl-	5,43d J=5Hz	8,95s	8,55d J=8Hz	"
IIg	Phenäthyl-	4,08 ¹⁾	8,28s	8,16dd J=8,5Hz	CDCl ₃
IIh	3,4-Dimethoxy- phenäthyl-	4,23 ¹⁾	8,26s	8,13dd J=8Hz	"
Chromon			7,86d 8,82d	8,22d 8,53d	" TFE
Triphenylmethan		5,46 ⁴²⁾			CCl ₄
1,1-Diphenyl- äthan		4,06 ⁴²⁾			"

(1) = unscharf; 2) = nicht aufgelöst)

2.3.2 Die Styrylverbindungen IIb und IIc versuchte ich zu hydrieren. Es war beabsichtigt, das Vorliegen styrylsubstituierter Bis-chromone durch die Interpretation der NMR-Spektren ihrer Phenäthyllderivate zu beweisen.

Mit RANEY-Nickel in Dioxan oder Palladium/Kohle in Dioxan bzw. Eisessig ließen sich die Styrylderivate leicht in das Phenäthyl- (IIg) bzw. 3,4-Dimethoxyphenäthyl-bis-chromonyl-(3)-methan (IIh) überführen.

Die den Massenspektren entnommenen Molpeaks weisen erwartungsgemäß zwei Masseneinheiten mehr auf als die entsprechenden Styrylverbindungen (Tabelle I): 408 (IIg; Ber.: 408,5) bzw. 468 (IIh; Ber.: 468,5).



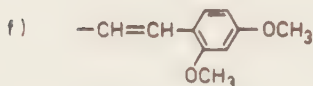
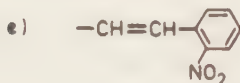
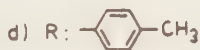
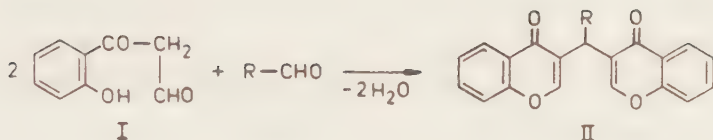
Dagegen verlief die Hydrierung bei der Verwendung von Platin/Kohle als Katalysator sowohl in Eisessig wie auch in Dioxan kontinuierlich, ohne daß ein Endpunkt erkennbar war.

Ergebnislos blieb der Versuch, 2-Nitrostyryl-bis-chromonyl-(3)-methan (IIe) an Palladium/Kohle in Dioxan zu hydrieren. Auch in starker Verdünnung verharzte die Substanz.

Die Reduktion des 2-Nitrostyrylderivats IIe mit Natriumdisulfonit in Dimethylformamid bzw. Pyridin⁴⁴⁾ mißlang ebenfalls.

Die IR- bzw. UV-Daten der Phenäthyl- (IIg) und 3,4-Dimethoxyphenäthylverbindung IIh finden sich in der Tabelle II. Sie stimmen mit den Meßwerten der anderen Bis-chromone II überein.

Charakteristische NMR-Signale (Tabelle IV) zeigen die Ringprotonen $H-C_2$ und $H-C_5$, außerdem die Methingruppe. Der Aliphatenbereich erscheint im 60Mz-Spektrum unzureichend aufgelöst. Jedoch ist die Auswertung der Integrale möglich. Den Signalen bei ca. 2,6 ppm (IIg) bzw. ca. 2,5 ppm (IIh) entsprechen jeweils die vier Protonen der $-CH_2-CH_2-$ Gruppierung. Die Signale der Methinbrücke erscheinen bei 4,08 ppm (IIg) bzw. 4,23 ppm (IIh). Als Vergleichssubstanz diente 1,1-Diphenyläthan, das einen CH-Wert von 4,06 ppm⁴²⁾ haben soll. Die Ringprotonen der 2-Stellung werden als Singulett, die der 5-Stellung als Doppeldublett ($J_0 = 8$ Hz) wiedergegeben. Die Signale entsprechen jeweils zwei Protonen. Damit ist die Struktur der Phenäthylverbindungen IIg und IIh, aber auch der Styrylderivate IIb und IIc, als gesichert zu betrachten. Im folgenden Reaktionsschema sind die dargestellten Bis-chromonyl-(3)-methane II aufgeführt:



Die Strukturbetrachtung der Bis-chromone II sollte durch die Darstellung weiterer Verbindungen dieser Art und durch Abbaureaktionen ergänzt werden.

2.4 Bildung von 2-Hydroxychromanonen-(4)

2.4.1 2-Hydroxy-3-alkylidenchromanone-(4)

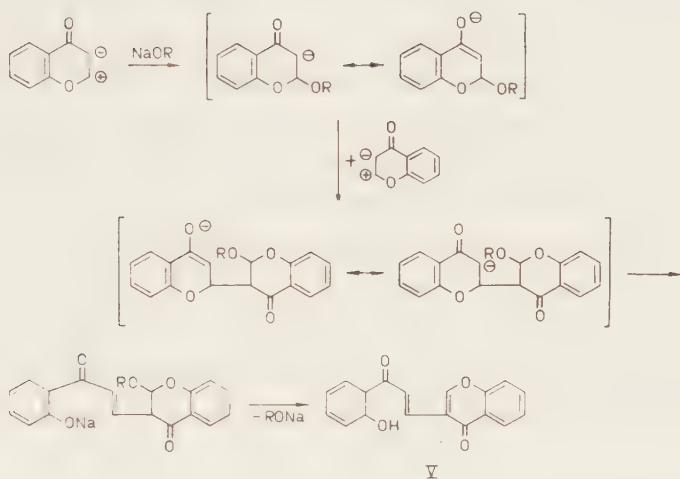
2.4.1.1 Die Reaktion zwischen dem Formyl-hydroxyacetophenon I und Benz-, Toluy- bzw. 2-Nitrozimtaldehyd nach Methode A in Pyridin lieferte nicht nur die Bis-chromonyl-(3)-methane IIc, d, e, sondern auch Nebenprodukte. Die gelbe lichtempfindliche Substanz (IVc) aus I und 2-Nitrozimtaldehyd erwies sich als rein genug, um aus den Werten des Massenpeaks und der Elementaranalysen die Summenformel $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ zu ermitteln. Dieses Ergebnis würde auf eine Reaktion zwischen 2-Formyl-2'-hydroxy-

acetophenon (I; $C_9H_8O_3$) und 2-Nitrozimtaldehyd ($C_9H_7NO_3$) unter Wasserabspaltung hindeuten.

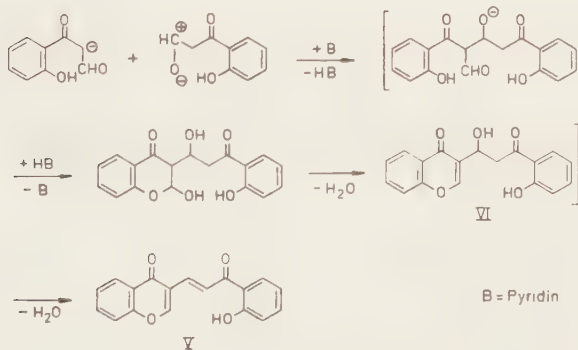
Auch die aus I und Benz- bzw. p-Toluylaldehyd erhaltenen Nebenprodukte scheinen auf analoge Weise entstanden zu sein. Die Massenspektren zeigen deutlich Molekülionenpeaks von 252 bzw. 266 Masseneinheiten. Daraus ergeben sich die Summenformeln $C_{16}H_{12}O_3$ (IVa) bzw. $C_{17}H_{14}O_3$ (IVb). Um diese Substanzen in besserer Reinheit und Ausbeute zu erhalten, führte ich grundlegende Untersuchungen über die Reaktion zwischen Benzaldehyd und 2-Formyl-2'-hydroxyacetophenon (I) durch.

Während ich bei den bisher beschriebenen Synthesen die Reaktionspartner in äquimolaren Mengen einsetzte, sollten nun sowohl das Formyl-hydroxyacetophenon als auch Benzaldehyd in verschiedenen Konzentrationen miteinander reagieren.

1.) Zunächst wurde das Acetophenon I im zweifachen Überschuß zugegeben. Nach mehrstündigem Erwärmen auf 50 bis 60° C entstand eine gelbe Verbindung (V) vom Schmelzpunkt 175,0 - 176,5°. Diese Substanz wurde als das von A. SCHÖNBERG⁴⁵⁾ aus Chromon in Gegenwart von Natriumäthylat dargestellte 1-Chromonyl-(3)-2-salicyloyläthen (F. 173 - 174°; n-Propanol) anhand einer authentischen Probe identifiziert. Der Autor formulierte die Bildung dieses Chalkons folgendermaßen:



Demnach wäre das überschüssige Formyl-hydroxyacetophenon I meines Reaktionsansatzes eine Selbstkondensation eingegangen:



2.) Dieser Reaktionsverlauf veranlaßte mich, die dreifache Menge Benzaldehyd mit dem Acetophenon I umzusetzen. Nach mehrtätigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde eine farblose Substanz isoliert, die sich dünnschichtchromatographisch als Gemisch erwies. Das gleiche Ergebnis erhielt ich bei einer weiteren Reaktionsvariante. Die Ausgangssubstanzen wurden

3.) im äquimolaren Verhältnis und in weniger Lösungsmittel eingesetzt.

Durch Kombinieren der beschriebenen Versuche, d.h. Überschuß an Aldehyd und wenig Lösungsmittel, erhielt ich die Verbindungen IVa und IV b analysenrein.

2.4.1.2 In den IR-Spektren der Verbindungen IVa - IVc (Tabelle V) finden sich Carbonylbanden bei 1660/cm und verbreiterte OH-Banden zwischen 3270 und 3370/cm (Abbildung 2). Die Enolprobe verlief jedoch negativ. Das Spektrum der Verbindung IVc zeigt außerdem die beiden NO_2 -Frequenzen bei 1345 und 1520/cm.

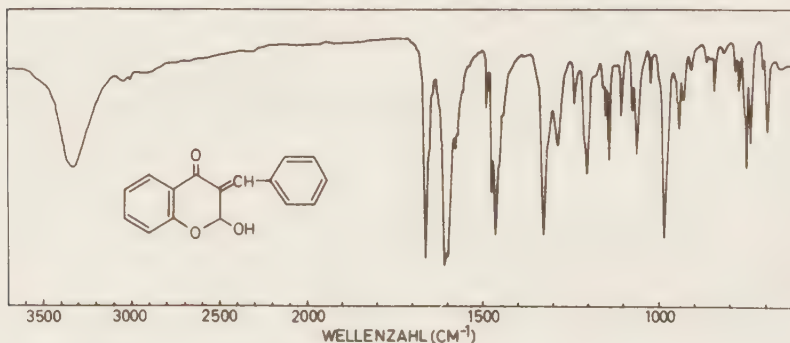


Abb. 2 IR-Spektrum von 2-Hydroxy-3-benzylidenchromanon-(4)
(IVa/KBr)

Die NMR-Spektren (Tabelle VI) weisen Dubletts bei 6,33 (IVa), 6,40 (IVb) bzw. 6,80 ppm (IVc) auf, die einem Proton entsprechen. Nach einer D_2O -Zugabe erscheint jeweils ein Singulett, das gleichfalls einem Proton entspricht. Dies deutet auf eine CH-OH-Gruppierung hin, die durch die Kopplungskonstanten von $J = 5,5 - 6,0$ Hz bestätigt wird (siehe auch Tabelle III). Das OH-Signal wird durch Aromatenbanden verdeckt. Das Integralverhältnis nimmt nach dem D_2O -Austausch deutlich ab (Abbildung 3).

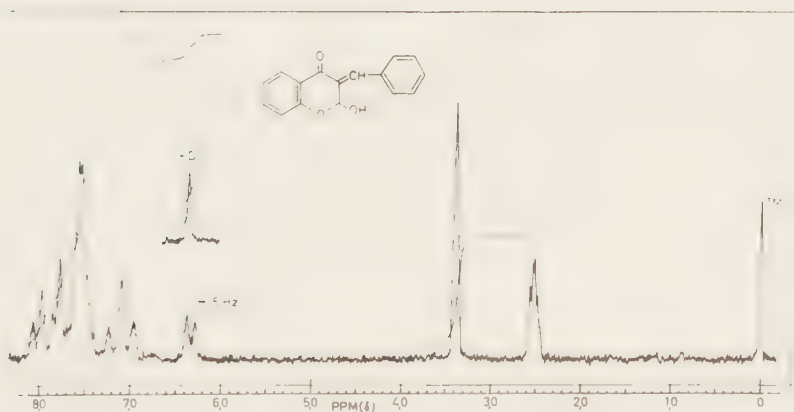
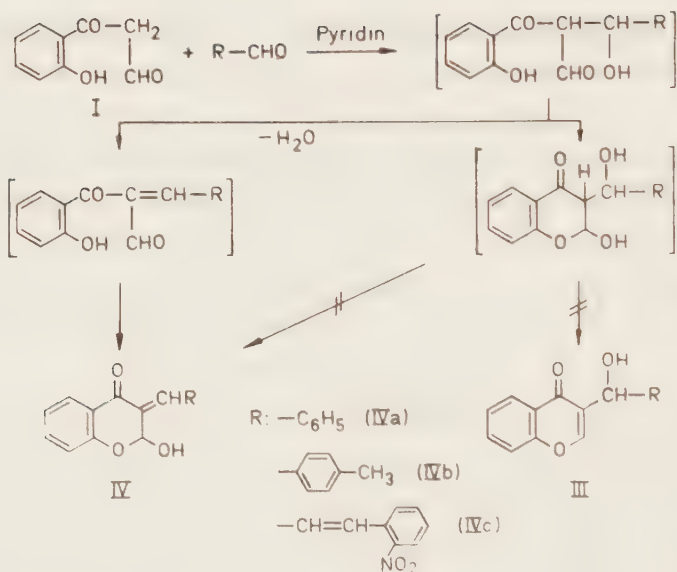


Abb. 3 NMR-Spektrum von 2-Hydroxy-3-benzylidenchromanon-(4)
(IVa/ $DMSO-d_6$)

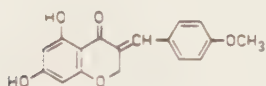
Eine solche CH-OH-Folge wäre in einer 2-Hydroxy-3-alkylidenchromanon-(4)-Struktur vorhanden. Diese Verbindungen könnten in einer Konkurrenzreaktion zur Bildung der Chromonyl-(3)-carbinole III auf folgende Weise entstanden sein:



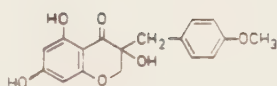
Der erste Schritt ist die Bildung eines Aldols. Dieses Molekül hat zwei Möglichkeiten, weiterzureagieren. Einerseits kann Cycloaddition zum 2-Hydroxychromanon-(4)-yl-(3)-carbinol und nachfolgende Dehydratisierung zum Chromonyl-(3)-carbinol III eintreten. Wenn dagegen andererseits das Aldol zur Äthylenstufe dehydratisiert, kann anschließend Cycloaddition zum 2-Hydroxy-3-alkylidenchromanon-(4) IV erfolgen.

Das 3-Benzylidenchromanonsystem wurde in jüngster Zeit in Naturstoffen entdeckt und von P. BÖHLER und Ch. TAMM als Homoisoflavon⁴⁶⁾ bezeichnet. Aus *Eucomis bicolor* isolierten die Autoren

z.B. Eucomin und Eucomol.



Eucomin



Eucomol

Tabelle V

2-Hydroxychroma- none-(4)		IR (KBr)		UV (Dioxan)		
		C=O	OH	λ (nm)		
		(cm ⁻¹)		log ϵ (l/Mol·cm)		
IVa	3-Benzyliden-	1660	3330	306,0 3,38		
IVb	3-(p-Methylbenzy- liden)-	1655	3270	317,0 3,35		
IVc	3-(2-Nitrocinna- myliden)-	1660	3370	245,0	334,0	
				3,01	3,34	
VIIa	3-Benzyl-	1675	3410	212,7	248,0	313,0
				3,62	3,01	2,56
VIIb	3-(p-Methylben- zyl)-	1660	1680 3395	213,2	247,5	312,0
				3,63	3,06	2,60
3-Benzylidenchroma- non-(4)		1665		224,0		299,0
				3,08		3,01
3-Benzylchromanon-(4)		1690		214,2	248,5	313,0
				3,56	3,03	2,62

Tabelle VI

2-Hydroxychromanon-(4)		NMR (ppm)		LM
		H-C ₂	H-C ₅	
IVa	3-Benzyliden-	6,33d (J=6Hz)	8,03dd (J=6,5Hz)	DMSO-d ₆
IVb	3-(Methylbenzyliden)-	6,40d (J=6Hz)	7,95dd (J=7Hz)	"
IVc	3-(Nitrocinnamyliden)-	6,80d (J=5,5Hz)	-- ¹⁾	"
VIIa	3-Benzyl-	5,46m	7,75dd (J=8Hz)	"
VIIb	3-(Methylbenzyl)-	5,56m	7,92dd (J=7,5Hz)	CDCl ₃
3-Benzylidenchromanon-(4)			7,92dd (J=8Hz)	DMSO-d ₆
3-Benzylchromanon-(4)			7,93dd (J=7,5Hz)	CDCl ₃

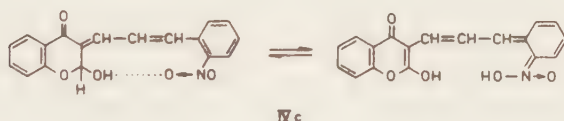
1) = nicht aufgelöst

Ein Vergleich der Spektren vom 3-Benzylidenchromanon-(4) mit denen der Verbindungen IV zeigt, daß beim IR-Spektrum (Tabelle V) die Carbonylfrequenzen übereinstimmen und beim NMR-Spektrum (Tabelle VI) die chemische Verschiebung des Dubletts der C₅-Ring-

protonen ähnlich ist. Dagegen fehlen den Verbindungen IV die für Chromonstrukturen charakteristischen Singulett des C_2 -Ringprotons. Außerdem absorbieren die Carbonylbanden der Chromone im IR-Spektrum mit ca. 1640/cm bei kleineren Wellenzahlen als die Verbindungen IV mit ca. 1660/cm. Auch die UV-Spektren (Abbildung 4, Tabelle V) weichen von den Chromonkurven ab.

Das 2-Hydroxy-3-(2-nitrocinnamyliden)-chromanon-(4) (IVc) unterscheidet sich wegen seiner gelben Farbe von den Chromanonen IVa und IVb. Das UV-Spektrum hat bei 334 nm ein Maximum.

Diese Farbvertiefung kann nicht allein mit der Verlängerung des konjugierten Systems erklärt werden. Nimmt man aber eine Nitro-/aci-Nitro-Tautomerie an, entsteht ein durchkonjugiertes Molekül:



Tatsächlich zeigt eine Lösung der Substanz IVc nach Zugabe von wenig Alkali Halochromie und färbt sich tiefer gelb.

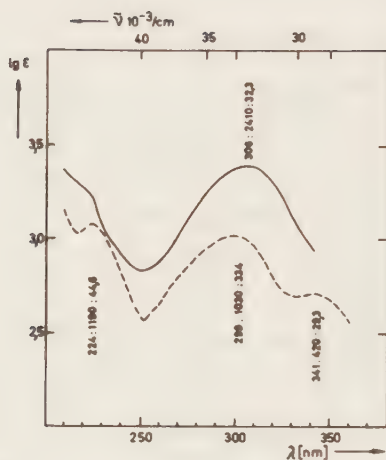


Abb. 4 UV-Spektrum von 2-Hydroxy-3-benzylidenchromanon-(4) —, 3-Benzylidenchromanon-(4) --- (Dioxan)

Der chemische Strukturbeweis sollte auf folgenden Wegen geführt werden:

1.) Acetylierung der 2-Hydroxylgruppe.

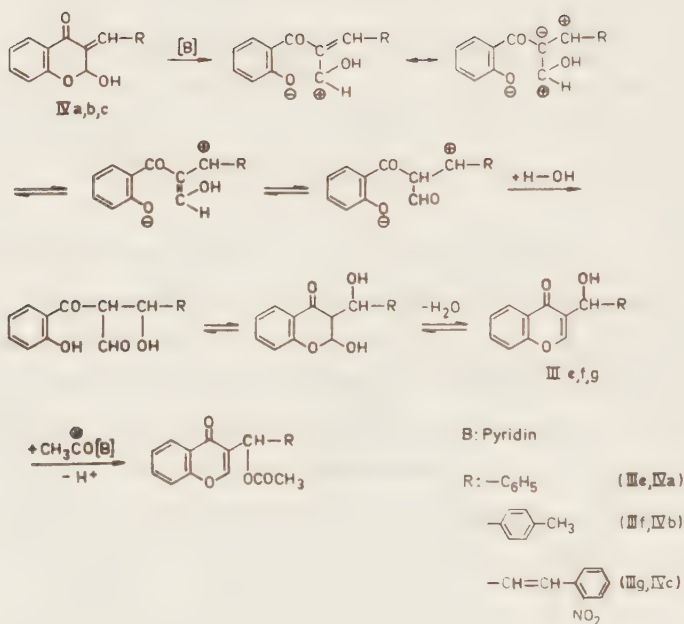
2.) Hydrieren der Benzylidenchromanone IV zu den Benzylchromanonen VII und anschließende Dehydratisierung zu den Benzylchromonen IX.

2.4.1.3 Die Acetylierung der 2-Hydroxy-3-alkylidenchromanone-(4) IV gelang mit Acetanhydrid und Natriumacetat²³⁾ nicht, sondern erst mit Pyridin als Base und nach fünfstündigem Erwärmen auf 80 - 90 °C. Die erfolgreiche Veresterung ist mit dem Auftreten von Carbonylbanden im IR-Spektrum bei 1745/cm

(aus IVa), 1745/cm (aus IVb) bzw. 1730/cm (aus IVc) erkennbar. Überraschender Weise erscheinen weitere Carbonylbanden bei Wellenzahlen, die für Chromoncarbonyl charakteristisch sind: 1640/cm (aus IVa), 1645/cm (aus IVb) und 1640/cm (aus IVc). Auch die NMR-Spektren weisen die Charakteristika von Chromonen auf, wie aus der Tabelle VII hervorgeht. Zum Vergleich sind die Daten einiger Acetate der Chromonyl-(3)-carbinole III (2.2.1) aufgeführt.

Der endgültigen Beweis lieferte eine Identitätsbestimmung von Phenylchromonyl-(3)-(acetoxy)-methan (IIIe)²³⁾ und dem aus 2-Hydroxy- β -benzylidenchromanon-(4) (IVa) gewonnenen Acetat. Die IR-, NMR- bzw. UV-Spektren beider Verbindungen waren gleich.

Unter Einwirkung der Base öffnet sich der Chromanonring. Diese Ringspaltung läßt sich anhand der positiven Eisen-III-chlorid-Reaktion nachweisen, wenn die Substanz zwei Stunden in Pyridin erwärmt wird:



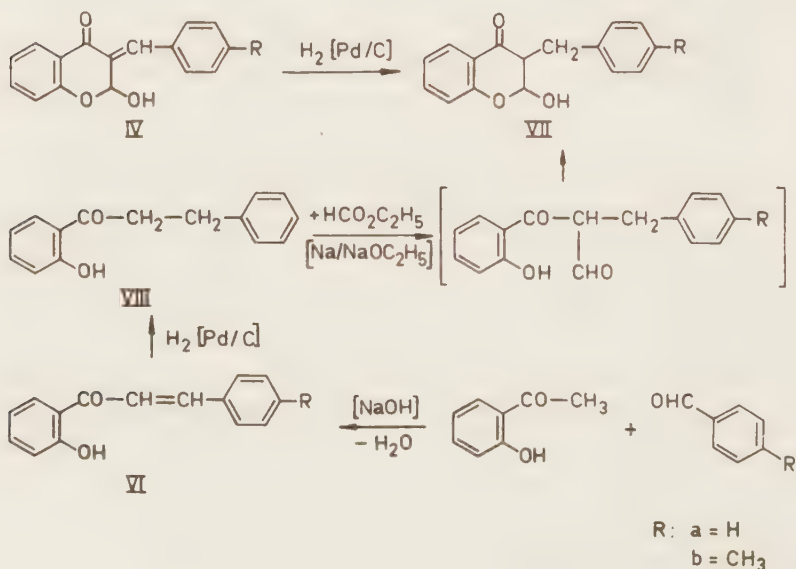
Aufgrund der Tautomeriemöglichkeiten und der anschließenden Hydrolyse wird der Syntheseweg rückläufig bis zur instabilen Aldolstufe durchlaufen. Danach erfolgt Cyclodehydratisierung zum Chromonyl-(3)-carbinol, das acetyliert wird. Dieser Reaktionsablauf ist insofern bemerkenswert, als es mit dem 2-Nitro-styrylchromonyl-(3)-acetoxymethan IIIIf zum ersten Mal gelang, das Derivat eines Styrylchromonyl-(3)-carbinols zu gewinnen.

Tabelle VII

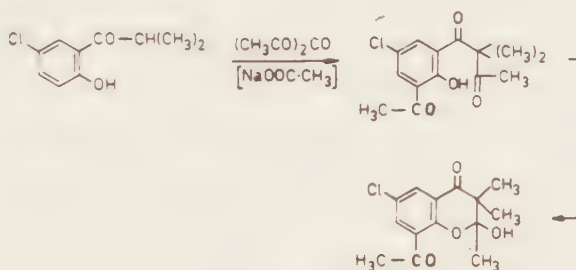
Chromonyl-(3)- acetoxymethane III		NMR (ppm)			LM
		CH	H-C ₂	H-C ₅	
IIIe	Phenyl-	7,14s	7,95d (J=1Hz)	8,27dd	CDCl ₃
		6,87	8,36d (J=1Hz)	8,03dd (J=7,5Hz)	DMSO-d ₆
IIIIf	p-Tolyl-	6,88s	8,38s	8,06dd (J=7,5Hz)	"
IIIg	2-Nitrostyryl-	7,06d (J=3Hz)	8,08s	8,24dd (J=7,5Hz)	CDCl ₃
	Trichlormethyl-	6,98s	8,26s	8,24dd (J=8Hz)	"
	4-Nitrophenyl-	6,98s	8,55s	8,26dd (J=8,5Hz)	DMSO-d ₆

2.4.2 2-Hydroxy-3-alkylchromanone-(4)

2.4.2.1 Die 3-Benzylidenchromanone IVa und IVb lassen sich an Pd/Kohle zum 3-Benzyl-(VIIa) bzw. 3-(p-Methylbenzyl)-2-hydroxychromanon-(4) (VIIb) hydrieren. Es gelang durch eine Vergleichssynthese, die Identität dieser Verbindungen zu beweisen. Die Formylierung der entsprechenden 2-Benzyl-2'-hydroxyacetophenone VIII mit Ameisensäureäthylester in Gegenwart von Natrium³⁹⁾ blieb auf der Stufe der 2-Hydroxy-3-benzylchromanone VII stehen und führte nicht unmittelbar zu Chromonen (Methode C). Die IR-Spektren und Dünnschichtchromatogramme der Verbindungen stimmen völlig überein. Außerdem ergibt sich ein Mischschmelzpunkt. Das folgende Formelschema bringt eine Übersicht des Syntheseganges:



Wie aus dem Schema ersichtlich ist, wurden die 2-Benzyl-2'-hydroxyacetophenone VIII durch Hydrieren der o-Hydroxychalkone gewonnen. Die Darstellung der 2-Hydroxy-3-benzylchromanone VII auf zwei verschiedenen Wegen ist insofern interessant, als sie die Zwischenstufe der BAKER-VENKATARAMAN-Umlagerung³¹⁾ sind. Ein solches Produkt ist bisher nur von G. WITTIG⁴⁷⁾ beschrieben worden, der die 2-Hydroxychromanon-Struktur durch Zweifachsubstitution der 3-Stellung stabilisierte:



2.4.2.2 Im IR-Spektrum der Benzylchromanone VII sind die Carbonylschwingungen von ca. 1670/cm (Tabelle V) zu erkennen, deren Lage auf die Carbonylgruppen von Chromanonen-(4)⁴⁸⁾ hindeutet. Ferner treten im Bereich von ca. 3400/cm die zu erwartenden breiten Hydroxylbanden auf. Gegenüber den Benzylidenchromanonen-(4) IV finden sich zwischen 2860 und 3070/cm vermehrt Frequenzen von CH-Valenzschwingungen (Abbildung 5).

Die M^+ -Daten stimmen mit den berechneten Molgewichten überein:

254 (254,3; VIIa) bzw. 268 (268,3; VIIb).

Die UV-Maxima und Intensitäten der Verbindungen VII und von 3-Benzylchromanon-(4) stimmen überein (Tabelle V, Abbildung 6).

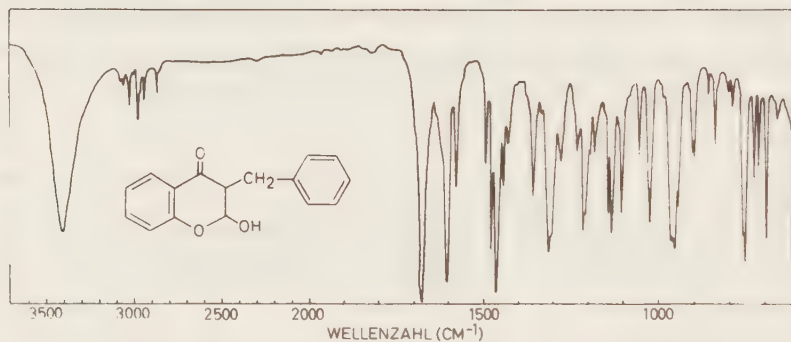


Abb. 5 IR-Spektrum von 2-Hydroxy-3-benzylchromanon-(4)
(VIIa/KBr)

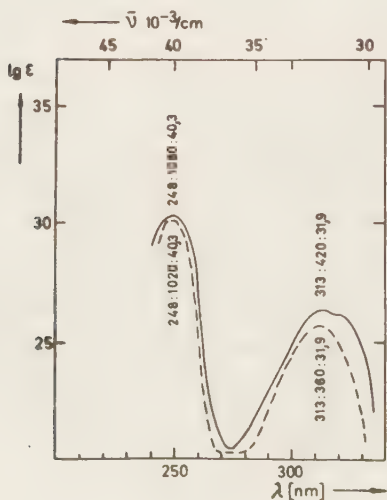


Abb. 6 UV-Spektrum von
--- 2-Hydroxy-3-benzyl-
chromanon-(4) (VIIa),
— 3-Benzylchroma-
non-(4) (Dioxan)

Der Aliphatenbereich des NMR-Spektrums (Tabelle VI) wird bei 60 MHz so wenig aufgelöst, daß keine Zuordnung möglich ist. Bei 5,46 ppm (VIIa; DMSO- d_6) bzw. 5,56 ppm (VIIb; $CDCl_3$) erscheint eine undeutliche Aufspaltung des ABX-Systems HO-HC-HC, die auch durch Entkopplung mittels D_2O -Zugabe nicht verbessert wird. Das Integral zeigt ein Proton an, d.h. das Ringproton der 2-Stellung.

2.5 3-Benzylchromone

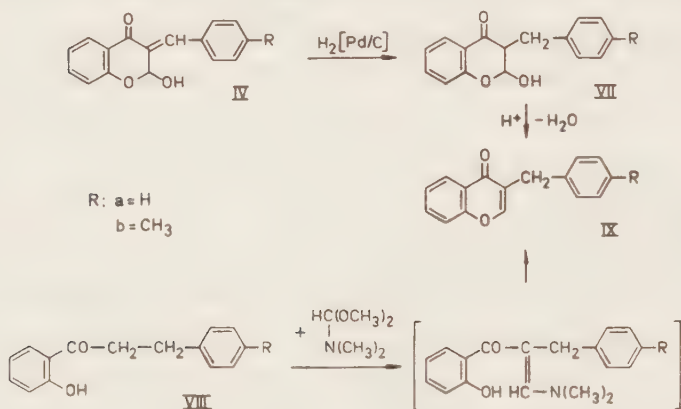
2.5.1 Ein dritter Strukturbeweis für die 2-Hydroxy-3-benzylindenchromanone-(4) IV führte über die 2-Hydroxy-3-benzylchromanone-(4) VII. Diese Verbindungen sind recht instabil und lassen sich durch eine kurzzeitige Behandlung mit Eisessig und einer katalytischen Menge konzentrierter Schwefelsäure zu 3-Benzyl-(IXa) bzw. 3-(p-Methylbenzyl)-chromon (IXb) dehydratisieren. Beide Verbindungen waren auch auf einem anderen Weg zugänglich. Die entsprechenden 2-Benzyl-2'-hydroxyacetophenone VIII cyclisierten mit N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal²⁸⁾ unmittelbar zu den Benzylchromonen IX (Methode D).

2.5.2 Die Identität der nach den beiden Verfahren dargestellten Verbindungen wurde anhand der IR-Spektren, des Dünnschichtchromatogramms und des Mischschmelzpunktes festgestellt.

Die Carbonylabsorption im IR-Spektrum tritt mit 1640 bzw. 1645/cm (Tabelle VIII) bei der für Chromone charakteristischen Wellenzahl auf (siehe auch Tabelle II).

Die in der Tabelle VIII aufgeführten UV-Daten stimmen ebenfalls mit den Absorptionen der Chromone (z.B. Tabelle II) überein.

Die M^+ -Werte ergeben mit 236 für IXa bzw. 250 für IXb die berechneten Molgewichte von 236,3 bzw. 250,3.



Das NMR-Spektrum zeigt zwischen 3,70 und 3,80 ppm als Dublett die beiden Protonen der CH₂-Gruppe an. Die Wechselwirkung erfolgt als long-range-Kopplung mit dem jeweiligen H-C₂ des Pyronringes. Die Kopplungskonstante ist mit ca. 1Hz erwartungsgemäß klein. Zum Vergleich wählte ich Diphenylmethan, dessen Methylengruppe bei 3,92 ppm erscheinen soll⁴⁹⁾. Die Positionen des H-C₂ und H-C₅ stimmen mit den Daten für Chromon überein und sind in der Tabelle VIII zusammengestellt.

Tabelle VIII

3-Benzylchromone		NMR (ppm)			LM
		(J (Hz))			
		CH ₂ -	H-C ₂	H-C ₅	
IXa	unsubstituiert	3,75 ¹⁾	8,31d	8,07q	DMSO-d ₆
			(1,0)	(7,5)	
		3,82d	7,59d	8,21q	CDCl ₃
		(ca. 1)	(1,0)	(ca.8)	
IXb	p-Methyl-	3,70d	8,25d	8,09q	DMSO-d ₆
		(ca. 1)	(1,0)	(7,5)	
		3,78 ¹⁾	7,53d	8,22q	CDCl ₃
			(1,0)	(7,5)	
Diphenylmethan		3,92			--
Chromon			8,29	8,06	DMSO-d ₆
			7,86	8,22	CDCl ₃

LM = Lösungsmittel

1) nicht aufgelöst

3-Benzylchromone		IR (cm ⁻¹)/KBr	UV/Dioxan		
		C=O	λ (nm)		
			log ϵ (l/Mol·cm)		
IXa	unsubstituiert	1640	228,3	297,0	306,0
			3,39	2,85	2,90
IXb	p-Methyl-	1645	228,3	297,0	307,5
			3,45	2,88	2,93

2.6 Bildung von Chromonyl-(3)-(salicyloylmethyl)-carbinol

2.6.1 Bei der Reaktion zwischen 2-Formyl-2'-hydroxyacetophenon (I) und Benzaldehyd in Benzol in Gegenwart von Piperidin bzw. Piperidinacetat bildeten sich lediglich Gemische. Das Dünnschichtchromatogramm ließ einen hohen Anteil an 2-Hydroxy-3-benzylidenchromanon-(4) (IVa) erkennen. Dagegen entstand mit Triäthylamin in Chloroform durch mehrstündiges Kochen eine einheitliche Verbindung (X). Erfolgte die Umsetzung in Benzol, wurde darüberhinaus in geringer Menge eine schwerlösliche hochschmelzende Substanz (XI) isoliert. In Toluol bzw. Xylol bildete sich als dritte Verbindung 1-Chromonyl-(3)-2-salicyloyläthen (V).

2.6.2 Aus den CH-Werten der Elementaranalyse der Verbindung X ließ sich die Summenformel $C_{18}H_{14}O_5$ aufstellen. Demnach könnte eine Selbstkondensation des Acetophenons I ($C_9H_8O_3$) eingetreten sein. Tatsächlich erbrachten die Versuche mit dem Acetophenon I und Triäthylamin auch in Abwesenheit des Benzaldehyds das gleiche Ergebnis. Das IR-Spektrum weist eine breite OH-Bande bei 3430/cm und zwei CO-Banden bei 1630 und 1650/cm auf. Die positive Enolreaktion mit Eisen-III-chlorid stützt die Vermutung, daß eine der CO-Frequenzen einer Salicyloylgruppe zuzuordnen ist. Erwartungsgemäß taucht im NMR-Spektrum das Signal eines Protons bei 12,04 ppm (DMSO- d_6) auf, das dem typischen Bereich der OH-Protonen von o-Hydroxyacetophenonen (siehe Tabelle XII) entspricht. Der D_2O -Austausch zeigt ein weiteres OH-Proton bei 5,35 ppm an (Abbildung 7b). In Pyridin- d_5 werden die alipha-

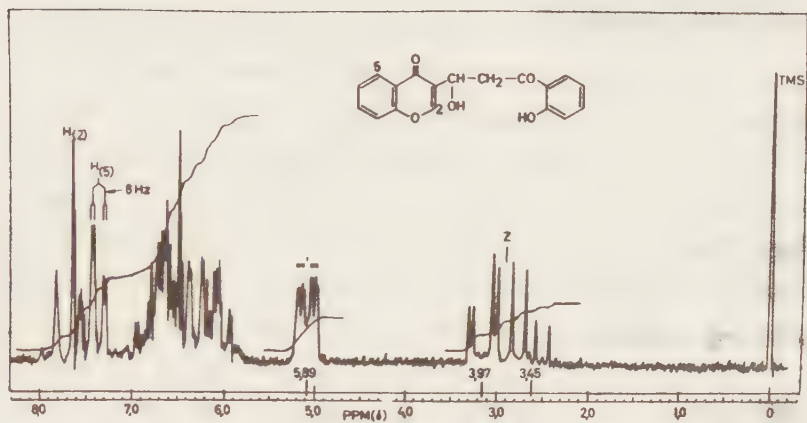


Abb. 7a NMR-Spektrum von Chromonyl-(3)-(salicyloylmethyl)-
-carbinol (X/Pyridin-d₅; um 0,83 ppm verschoben)

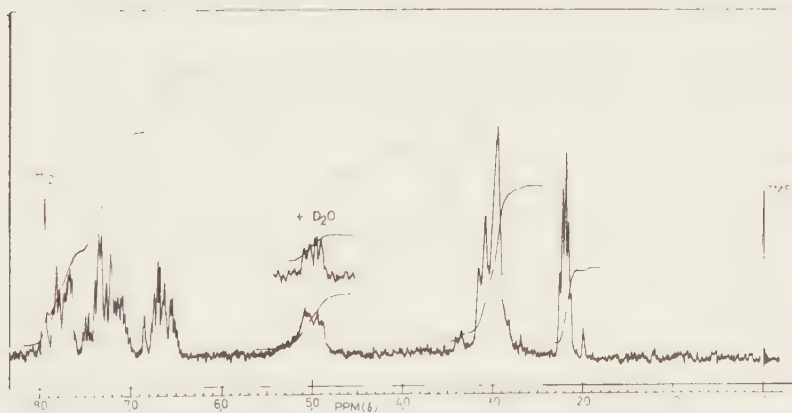
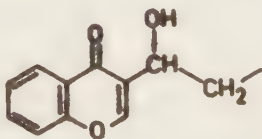


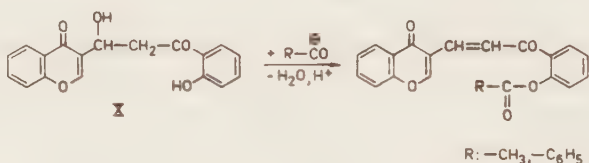
Abb. 7b X/DMSO-d₆; um 0,33 ppm verschoben

tischen Protonensignale als ABX-Spektrum wiedergegeben. Man erkennt in der Abbildung 7a die acht Signale des AB-Teils und das Doppelquartett im AX-Teil bei 5,89 ppm. Die Auswertung des Spektrums ergibt folgende Parameter: $J_{AB} = 15,5$ Hz, $J_{AX} = 8,6$ Hz, $J_{BX} = 3,4$ Hz, $\delta_A = 3,45$ ppm, $\delta_B = 3,97$ ppm. Es liegt also eine CH-CH₂-Gruppe vor. Die Protonen der CH- und der alkoholischen OH-Gruppe koppeln miteinander, wie die Abbildung 7b zeigt. Die zusätzliche Aufspaltung des AX-Quartetts mit $J = 1$ Hz deutet auf eine long-range-Kopplung mit dem C₂-Proton eines Chromonringes hin. Bei 8,43 ppm (Pyridin-d₅) erkennt man tatsächlich das Dublett eines Protons mit $J = 1$ Hz (Abbildung 7a). Auch das H-C₅-Signal taucht bei 8,30 ppm als Doppeltriplett auf ($J_o = 8$ Hz, $J_m = 2$ Hz, $J_p = 1$ Hz). In DMSO-d₆ betragen die Verschiebungen 8,28 (Dublett; $J = 0,5$ Hz) bzw. 8,07 ppm (Doppeldublett; $J_o = 8$ Hz, $J_m = 2$ Hz), die identisch mit den Chromonwerten (8,29 bzw. 8,06 ppm) sind. Danach stünde folgender Strukturteil fest:



Auch das Massenspektrum liefert ein Indiz dafür, daß eine -CH(OH)-CH₂-Gruppierung vorliegt. Bei 70 eV fehlt ein Molpeak von 310. Statt dessen ist ein starker Basispeak von m/e 292 zu beobachten. Erst die Energieverminderung auf 37 eV ergibt ein schwaches Signal des berechneten M⁺-wertes. Wassereliminierung

nols X tritt auch bei Acylierungen zutage. Aus den M^+ - und C,H-Werten wird für das X-Acetylierungsprodukt die Summenformel $C_{20}H_{14}O_5$ und im Fall der Benzoylierung $C_{25}H_{16}O_5$ berechnet. D.h., es handelt sich um Monoacylderivate, die, auf das Carbinol X bezogen, ein Molekül Wasser weniger enthalten. Den NMR-Spektren der Derivate fehlen Signale der CH_2 -CH-Gruppierungen. Es existieren auch keine austauschbaren OH-Protonen mehr. Das Vorhandensein von Estercarbonylbänden in den IR-Spektren, 1760/cm für das Acetat und 1720/cm für das Benzoat, schließt eine eventuelle Cyclisierung nach Art der KOSTANECKI-Reaktion bzw. der BAKER-VENKATARAMAN-Umlagerung aus. Es handelt sich bei den Acylierungsprodukten offensichtlich um das 2-Acetoxybenzoyl- bzw. 2-Benzoxybenzoyl-chromonyl-(3)-äthen:

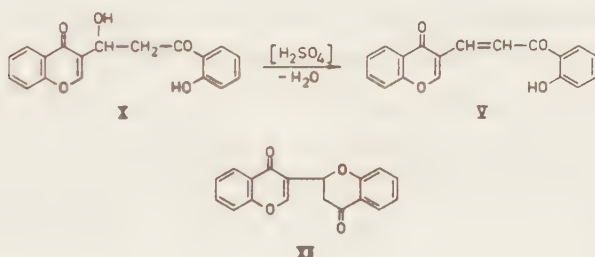


Die Struktur der Ester ließ sich schließlich durch Darstellen des farblosen Acetats bzw. Benzoats des Chalkons V beweisen: Mischschmelzpunkte und IR Spektren zeigten die Identität der Verbindungen an.

Die Methylierung des Carbinols X mißlang. Während Diazomethan nicht reagierte, entstand mit Dimethylsulfat in Aceton und Kaliumcarbonat nur das gelbe Chalkon V.

Die Eigenschaft des Carbinols X, sich leicht zum Chalkon V zu

dehydratisieren, drückt sich auch in folgender Reaktion aus: Chalkon V cyclisiert bei mehrstündigem Kochen in Eisessig und katalytischen Mengen konzentrierter Schwefelsäure zum 2-(Chromonyl-(3))-chromanon (XII)⁴⁵⁾. Carbinol X bildet unter gleichen Reaktionsbedingungen ebenfalls die Verbindung XII. Als Nebenprodukt entsteht außerdem das Chalkon V, so daß folgende Reaktionsschritte anzunehmen sind:



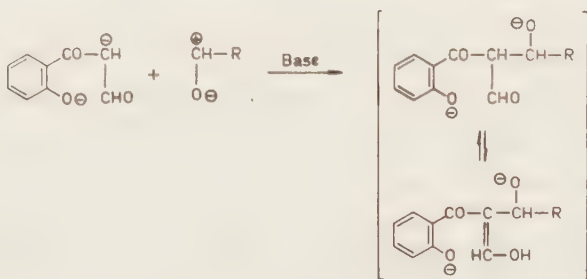
Die bei der Selbstkondensation des Acetophenons I erwähnte Substanz XI scheint mit einem von K. KOSTKA⁵⁰⁾ isolierten Produkt unbekannter Struktur identisch zu sein. Der Autor gewann die hochschmelzende Substanz aus 2-Formyl-2'-hydroxyacetophenon (I) und Triäthylamin bei 60 °C. Die Reaktionsbedingungen sind also ähnlich. Die Verbindung XI enthält C,H und O, aber keinen Stickstoff. Das IR-Spektrum zeigt C=O-Banden bei 1630 und 1645/cm, eine breite OH-Bande bei 3450/cm und das Signal einer starken CH-Valenzschwingung bei 3060/cm. Demnach könnte das Molekül eine Salicyloylkomponente enthalten. NMR- bzw. UV-Daten sind wegen der ungenügenden Löslichkeit nicht verfügbar. Der M^+ -Wert beträgt 462. Aus den C,H-Werten läßt sich eine

Summenformel nicht berechnen.

Eine Reinheitskontrolle durch eine chromatographische oder eine Schmelzpunktbestimmung war nicht möglich.

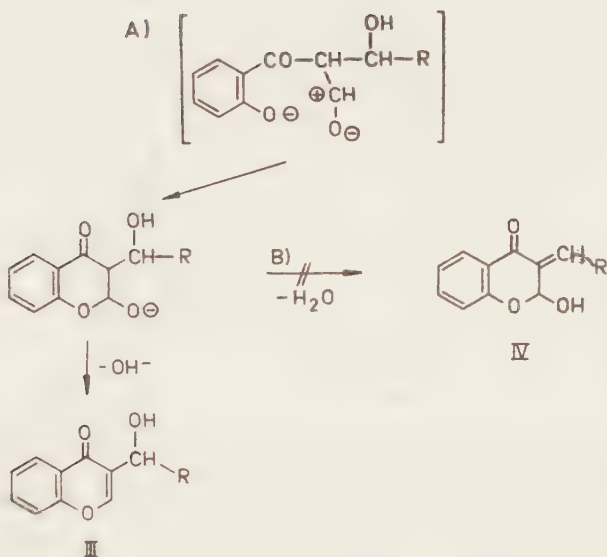
2.7 Reaktionsablauf

Wie im Abschnitt 2 berichtet wurde, können bei der Reaktion zwischen 2-Formyl-2'-hydroxyacetophenon (I) und Aldehyden drei Produkte entstehen: Bis-chromonyl-(β)-methane II, Chromonyl-(β)-carbinole III und 2-Hydroxy- β -alkylidenchromanone-(β) IV. Die Richtung des Reaktionsablaufs erwies sich durch die verwendete Base und die eingesetzten Aldehyde beeinflussbar. Als erste Stufe der Umsetzungen läßt sich eine Aldoladdition annehmen:



Das so entstandene instabile Additionsprodukt kann auf folgenden Wegen weiterreagieren:

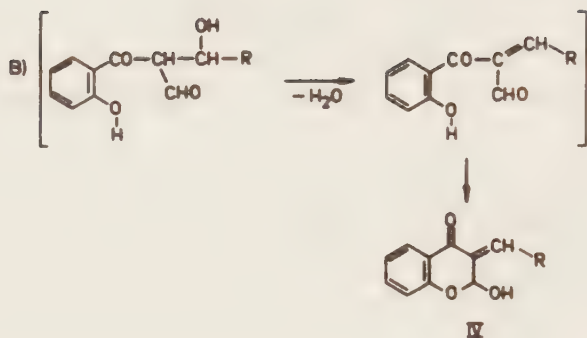
A) Durch Cycloaddition entsteht intermediär ein Chromanonylcarbinol, das ausschließlich zum Chromonyl-(β)-carbinol III dehydriert wird:



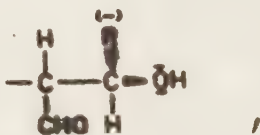
Dieser Reaktionsweg wird im alkalischen Milieu eingeschlagen, ausgenommen, der Rest R ist eine Styrylgruppe.

Dagegen läuft in Pyridin die Reaktion nur dann nach A) ab, wenn der Substituent R Acceptorcharakter hat, d.h., R ist ein 4-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Pyridyl-(4)- bzw. Trichlor-methyl-Rest.

B) Ist das Additionsprodukt jedoch phenyl-, p-tolyl- bzw. 2-nitrostyrylsubstituiert, findet β -Eliminierung zum 1-Salicyloyl-1-formyläthen und Cycloaddition zum 2-Hydroxy- β -alkyliden-chromanon-(4) IV statt.

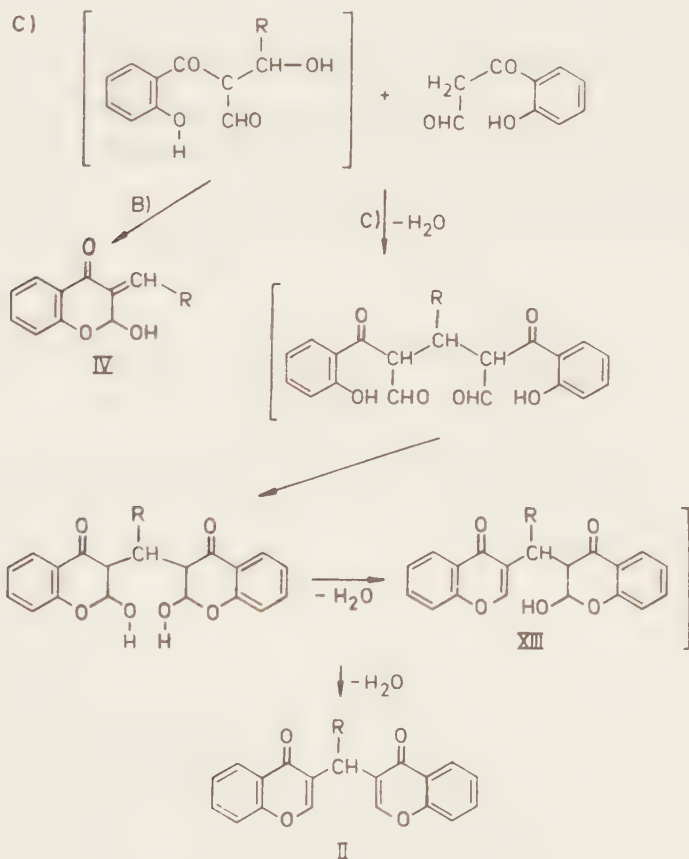


Dieser Reaktionsablauf wird begünstigt, wenn Benz-, p-Toluy- bzw. 2-Nitrozimtaldehyd im Überschuß eingesetzt werden. Der Substituenteneinfluß auf die β -Eliminierung ließe sich folgendermaßen erklären: Substituenten mit Acceptorcharakter erschweren die Abspaltung der Hydroxylgruppe als Hydroxidation



während Elektronendonatoren diesen Vorgang erleichtern. Da- gegen ist unter alkalischen Bedingungen die Bildung der Chro- manone IV nicht möglich, da hierbei - ähnlich wie beim länge- ren Erwärmen in Pyridin (2.4.1.3) - Ringspaltung eintritt.

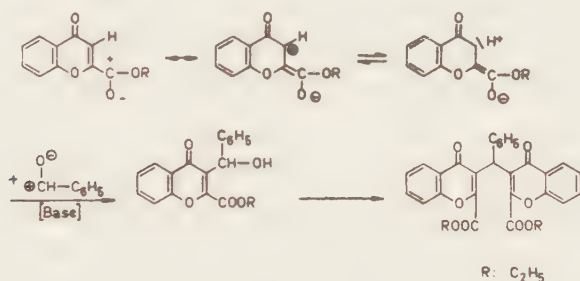
C) In Konkurrenz zur Reaktionsweise B) verläuft die Kondensation zwischen dem Aldol-Additionsprodukt und einem weiteren Molekül 2-Formyl-2'-hydroxyacetophenon (I) zu Bis-chromonyl-(3)-methanen II:



Diese Reaktion läuft ebenfalls in Pyridin ab, vorausgesetzt, R ist eine Phenyl-, p-Tolyl-, Styryl- oder 2-Nitrostyrylgruppe und es liegt ein äquimolares Verhältnis der Reaktionspartner vor. Z.T. entstehen die Chromanone IV und Bis-chromone II nebeneinander, z.B. wenn 2-Nitrozimt- oder p-Toluylaldehyd umgesetzt werden. Die Bildung von Chromonyl-carbinolen III wurde nicht beobachtet. Auch der Weg C) wird offensichtlich nur dann eingeschlagen, wenn der Substituent R die Abspaltung der benachbarten Hydroxylgruppe begünstigt. Das ist bei den Phenyl-, p-Tolyl- und Styrylresten der Fall, die bei dieser Reaktion als Elektronendonatoren auftreten.

3 Bis-chromonyl-(3)-methane aus 1,3-Bis-salicyloyl-propanen

3.1 Die allgemeine Übersicht der Darstellungsmethoden von Chromonen im Abschnitt 1.2 zeigte, daß Acylierungen von o-Hydroxy-acetophenonen die zahlreichsten Varianten bieten, Chromonringe aufzubauen. Dagegen ist es schwierig, den Pyronteil des Chromons zu substituieren. Um zu Bis-chromonyl-(3)-methanen zu gelangen, wäre ein ausreichend acides H-Atom in der 3-Stellung erforderlich. Die Aktivierung ließe sich durch Besetzen der 2-Position mit einer elektrophilen Gruppe bewirken, so daß eine Reaktion mit Aldehyden folgendermaßen ablaufen könnte:



Der Versuch, 2-Äthoxycarbonylchromon⁵¹⁾ mit Benzaldehyd in Äthanol in Gegenwart von Triäthylamin⁴¹⁾ bzw. in Pyridin und mit Piperidin durch mehrstündiges Kochen am Rückfluß zur Reaktion zu bringen, mißlang jedoch. Erst bei den 4-Hydroxycumarinen (bzw. 2-Hydroxychromonen)⁴⁰⁾ oder 4-Hydroxyiminocumarinen (bzw. 2-Aminochromonen)⁴¹⁾ ist die 3-Stellung genügend acid. Wie bereits erwähnt wurde (1.2), lassen sich aus diesen Verbindungen und Aldehyden Bis-benzopyrane gewinnen.

Wesentlich günstigere Chancen bieten sich, Bis-chromone zu gewinnen, indem man 2-Acyl-2'-hydroxyacetophenone als Reaktionspartner verwendet und die Produkte anschließend cyclisiert, wie im Abschnitt 2 beschrieben wurde. Z.B. addiert die aktive Methylengruppe des 2-Formyl-2'-hydroxyacetophenons (I) an einige Aldehyde und bildet Chromonyl-(3)-carbinole (III) und auch Bis-chromonyl-(3)-methane (II). Setzte ich jedoch nach der Methode A bzw. B (siehe Abschnitt 2.1) 2-Acetyl- bzw. 2-Benzoyl-2'-hydroxyacetophenone ein, so verblieb das Reaktionsgemisch unverändert.

In der Cyclisierung von 1,3-Bis-salicyloyl-propanen sah ich die aussichtsreichste Möglichkeit, neue Bis-chromonyl-(3)-methane zu synthetisieren bzw. durch eine Vergleichssynthese die Struktur der bereits dargestellten Verbindungen dieser Art endgültig zu beweisen.

Folgende Cyclisierungsversuche wurden mit 1,3-Bis-(5-methylsalicyloyl)-propan XVg, z.T. auch mit 3-(2-Salicyloyläthyl)-chromon (XIV), unternommen: Reaktion mit Orthoameisensäureäthylester und Acetanhydrid²⁴⁾ bei mehrstündigem Erwärmen von 105 auf 150 °C bzw. mit Orthoameisensäureäthylester, Pyridin und einer katalytischen Menge Piperidin²⁵⁾ unter mehrstündigem Erwärmen; Reaktion mit Äthoxalylchlorid³⁰⁾ in Pyridin zwischen 0 und 20 °C; Reaktion mit Ameisensäureäthylester³⁹⁾ bzw. Essigsäureäthylester^{39,52)} und Natrium bei Raumtemperatur; KOSTANECKI-Reaktion in Acetanhydrid mit Natriumacetat⁵³⁾ vierzehn Stunden bei 170 °C und BAKER-VENKATARAMAN-Reaktion in Pyridin und mit KOH-Pulver⁵⁵⁾ bzw. in Toluol mit Kaliumcarbonat⁵⁴⁾ sieben Stunden bei 100 °C. Sämtliche Umsetzungen lieferten bei der Aufarbeitung die Ausgangsprodukte zurück. Die ALLAN-ROBINSON-Reaktion⁵⁶⁾ der Salicy-

loylverbindung XIV führte lediglich zum O-Benzoyl-Produkt. Mit N,N-Dimethylacetamid dimethylacetal entstanden nur Harze.

3.2 Cyclisierung mit Ameisensäureäthylester

3.2.1 Bildung von Chromonyl-(3)-2-hydroxychromanon-(4)-yl-(3)-methanen

3.2.1.1 Erfolgreich verlief jedoch die Umsetzung mit Ameisensäureäthylester in Gegenwart von granuliertem Natrium und wenig Natriumäthylat⁵⁷⁾ (Siehe Formelschema S. 68). Die aus 1,3-Bis-salicyloyl- (XVa), 1,3-Bis-(5-methylsalicyloyl)-propan (XVg) bzw. 3-(2-Salicyloyläthyl)-chromon (XIV) entstandenen Verbindungen erwiesen sich jedoch nicht als die erwarteten Bis-chromonyl-(3)-methane II. Die aus den C,H- und M⁺-Werten aufgestellten Summenformeln C₁₉H₁₄O₅ (XIIIa) bzw. C₂₁H₁₈O₅ (XIIIb) enthalten gegenüber den entsprechenden Bis-chromonen IIa bzw. IIj (siehe Tabelle X) je ein Molekül Wasser mehr. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der im Abschnitt 2.4.2 beschriebenen Reaktionsweise der 2-Benzyl-2'-hydroxyacetophenone VIII. Hier führte die Formylierung mit Ameisensäureäthylester zu den 2-Hydroxy-3-benzylchromanon-(4) VII. Analog zu diesem Ergebnis ließe sich vermuten, in den Substanzen XIII läge ein Chromonring und ein Chromanon-(4)-gerüst vor.

3.2.1.2 Dafür sprechen besonders die IR-Spektren (siehe Abbildung 8). Es treten zwei Carbonylbanden auf, von denen die eine im Wiedergabebereich von Chromanon-(4) liegt (siehe Tabelle V), während die andere einem Chromon oder o-Hydroxyaceto-

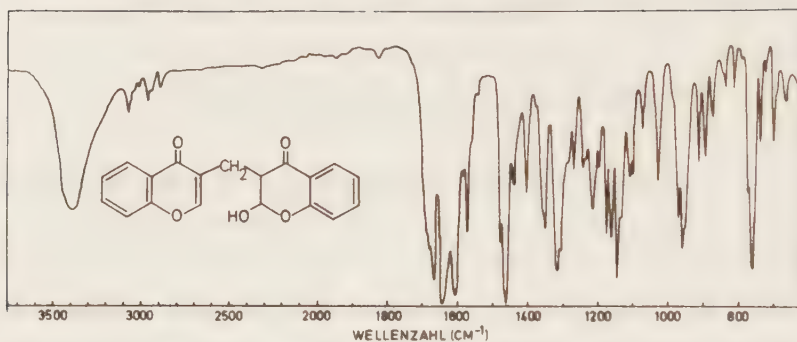


Abb. 8 IR-Spektrum von Chromonyl-(3)-2-hydroxychromanon-(4)-yl-(3)-methan (XIIIa/KBr)

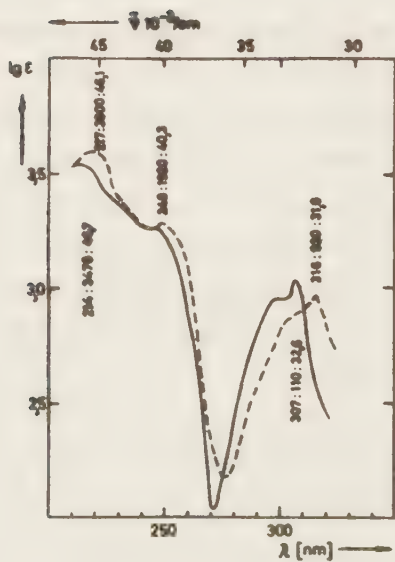


Abb. 9 UV-Spektrum der
Chromonyl-(3)-2-
hydroxychromanon-(4)-yl-
-(3)-methane XIIIa —, XIIIb --- /Dioxan

phenon (siehe Tabelle XII) zuzuordnen wäre. Die Entscheidung zugunsten des Chromoncarbonyls konnte mit der negativ verlaufenden Enolreaktion getroffen werden. Das bei ca. 3400/cm sichtbare Signal einer OH-Valenzschwingung ließe sich einem 2-Hydroxychromanon-(4) zuordnen, wie in der Tabelle IX der Vergleich zwischen der vorstehenden Verbindung mit den entsprechenden Chromonen bzw. Bis-chromonen zeigt.

Das NMR-Spektrum der aus 1,3-Bis-(5-methylsalicyloyl)-propan (XVg) dargestellten Verbindung XIIIb zeigt im Gegensatz zum Bis-(6-methylchromonyl-(3))-methan (IIj) zwei Methylsignale bei 2,30 und 2,45 ppm (DMSO- d_6), die auf zwei verschiedene Ringsysteme in dieser Verbindung hindeuten. Von den übrigen Aliphatensignalen sind nur die CH-Signale des H-C₂ im Chromanonring genügend aufgelöst. Es tritt das Quartett des ABX-Systems HO-H-C₂ - H-C₃ (XIIIa: 5,75 ppm; XIIIb: 5,67 ppm) auf, das nach dem D₂O-Austausch zum Dublett ($J_{CH-CH} = 3$ Hz) entkoppelt wird. Das weist auf die gleiche H-C₂ - OH-Gruppierung hin, wie sie bereits bei 2-Hydroxychromanon-(4) im Abschnitt 2.4.2.2 beschrieben wurde. Auch bei den Verbindungen XIII taucht das OH-Signal im Aromatenbereich unter. Das Integral des Quartetts wie auch des Dubletts entspricht einem Proton.

Die UV-Spektren der Verbindungen XIIIa und XIIIb zeigen andere Absorptionen (Abbildung 9) als die Chromone vom Typ Bis-chromonyl-(3)-methan II, Chromonyl-(3)-carbinol III und 3-Benzylchromon IX (Tabelle II, VIII, Abbildung 1). Nimmt man an, daß der vermutete Chromanonring diese Abweichungen bewirkt (siehe auch Abbildung 4 und 6), dann bilden die UV-Spektren ein wichtiges Indiz für das Vorliegen spezifischer Chromonstrukturen. Die übereinstimmenden Absorptionsmaxima und -intensitäten der

Chromone II, III, IX und des Chromons sind offenbar auf die dominierende Wirkung des Chromonrings als Chromophor zurückzuführen.

3.2.1.3 Ebenso wie die Verbindungen VII dehydratisieren die Verbindungen XIII sehr leicht. Daher mußten zur Ermittlung der Molpeaks (322 für XIIIa bzw. 350 für XIIIb) die Massenspektren mit verminderter Energie aufgenommen werden. Durch kurzzeitiges Erhitzen über den Schmelzpunkt bzw. Behandeln mit Eisessig und wenig konzentrierter Schwefelsäure werden Bis-chromonyl-(3)-methan (IIa) bzw. Bis-(6-methylchromonyl-(3))-methan (IIj) gebildet (Tabelle X, Methode C). Die Identifizierung dieser Produkte findet sich im Abschnitt 3.2.2.

Die Dehydratisierung der Verbindungen XIII läßt den Schluß zu, daß sie analog den 2-Hydroxy-3-benzylchromanonen VII einen Ring als cyclisches Halbacetal enthalten. Demnach ist aus 1,3-Bis-(5-methylsalicyloyl)-propan (XVg) das 6-Methylchromonyl-(3)-(2-hydroxy-6-methylchromanon-(4)-yl-(3))-methan (XIIIb) entstanden. 3-(2-Salicyloyläthyl)-chromon (XIV) bzw. 1,3-Bis-salicyloyl-propan (XVa) sind in Chromonyl-(3)-(2-hydroxychromanon-(4)-yl-(3))-methan (XIIIa) übergeführt worden:

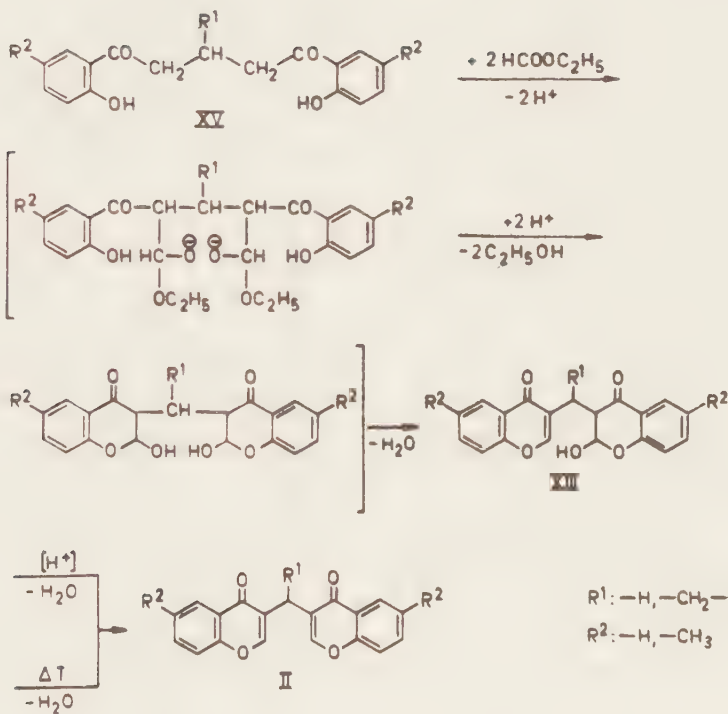


Tabelle IX

		IR(cm^{-1})/KBr		Halochromie mit H_2SO_4
		C=O	OH	
VIIa	3-Benzyl-2-hydr- oxychromanon-(4)	1675	3410	gelb
IXa	3-Benzylchromon	1640	-	-
VIIb	3-(p-Tolylmethyl)- -2-hydroxychro- manon-(4)	1660/ 1680	3395	orange
IXb	3-(p-Tolylmethyl)- -chromon	1645	-	-
XIIIa	Chromonyl-(3)- -(2-hydroxychroma- non-(4)-yl-(3))- -methan	1645	1665 3390	gelb
IIa	Bis-chromonyl-(3)- -methan	1640	- -	-
XIIIb	6-Methylchromonyl- -(3)-(2-hydroxy-6- -methylchromanon- -(4)-yl-(3))-methan	1635	1680 3380	dunkel- gelb
IIj	Bis-(6-methylchro- monyl-(3))-methan	1655	- -	-

Entgegen den Angaben von C. MENTZER et al.³⁹⁾ beobachtete ich in keinem Fall eine direkte Cyclisierung zu den Bis-chromonen II.

Tabelle X

Bis-chromonyl-(3)-methan II

	Bis-chromonyl- -(3)-methan	Methode	Ausbeute %	Ausgangsverbindung
IIa	unsubstituiert	C	23	3-(2-Salicyloyläthyl)- chromon (XIV)
		D	29	
		C	4	1,3-Bis-salicyloyl-
		D	36	propan: (XVa)
IIi	Methyl	D	33	2-Methyl- (XVe)
IIg	Phenäthyl-	C	2	2-Phenäthyl- (XVf)
		D	73	
IIb	Styryl-	D	33	2-Styryl- (XVb)
IIc	Phenyl-	D	76	2-Phenyl- (XVc)
IIId	p-Tolyl-	D	33	2-(p-Tolyl)- (XVd)
IIj	Bis-(6-methyl- chromonyl-(3))- -methan	C	27	1,3-Bis-(5-methylsali- cyloyl)-propan (XVg)
		D	66	

3.3 Cyclisierung mit N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal

3.3.1 Ohne isolierbare Zwischenstufe und in besseren Ausbeuten vollzog sich der Ringeschluß mit N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal (Methode D)²⁸⁾:

Tabelle XI

Bis-chromonyl- -(3)-methane II		NMR (ppm)				LM
		CH	CH ₂	H-C ₂	H-C ₅	
IIIi	Methyl-	4,38q (J=7,5Hz)	-	8,29d (J=1Hz)	8,10dq (J _o =7,5; J _m =3; J _p =1Hz)	DMSO-d ₆
IIa	unsubstituiert	-	4,17s	8,92s	8,53dd (J _o =8,5Hz)	TFE
IIj	Bis-(6-methyl- chromonyl-(3))- -methan	-	4,16s	8,89s	8,30d (J _p =1Hz)	"
Chromon				8,82d	8,53d	"
"				8,29d	8,06d	DMSO-d ₆
1,1-Diphenyläthan		4,06 ⁴²⁾				
Diphenylmethan			3,92 ⁴⁹⁾			

Bis-chromonen IIb - d. Die IR- und UV-Kurven stimmten in jedem Fall überein. Ferner wurden Mischschmelzpunkte festgestellt.

Die NMR-Daten der neuen Bis-chromone finden sich in den Tabellen III und XI. Die charakteristischen Signale der Protonen in 2- und 5-Stellung der Bis-chromonyl-(3)-methane IIa, IIIi, IIj stimmen mit den entsprechenden Signalen des Chromons überein, wie die Tabelle XI angibt. Das $H-C_5$ -Signal des 6-Methylderivats IIj erscheint als Dublett mit einer p-Kopplung von $J = 1$ Hz. Wie aus der Abbildung 10 ersichtlich ist, entsprechen die Integrale der $H-C_2$ - bzw. $H-C_5$ -Signale in jedem Fall zwei Protonen, so daß die symmetrische Bis-chromonyl-Struktur als gesichert angesehen werden kann. Als Vergleichssubstanz für das CH -Signal des Methylderivats IIIi wurde 1,1-Diphenyläthan⁴²⁾, für das CH_2 -Signal der Bis-chromonylmethane IIa und IIj Diphenylmethan⁴⁹⁾ gewählt. Auch hier verursacht die gegenüber dem Phenylkern stärkere Acceptorwirkung des Pyronringes eine Verschiebung des CH - bzw. CH_2 -Signals zum tiefen Feld hin.

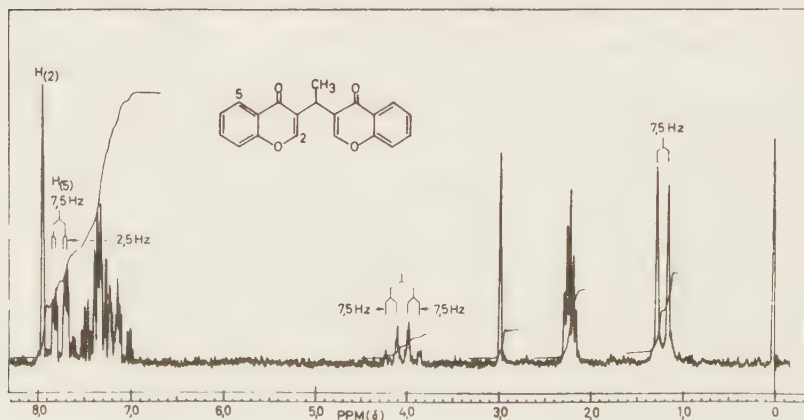
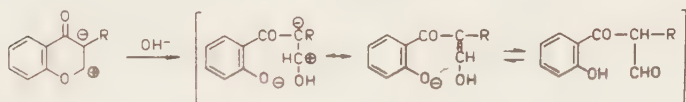


Abb. 10 NMR-Spektrum von Methyl-bis-chromonyl-(3)-methan (IIIi/DMSO-d₆; um 0,33 ppm verschoben)

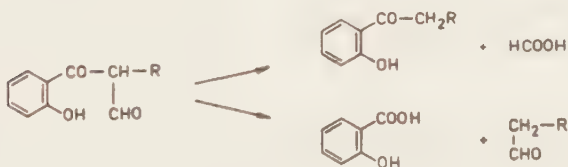
3.3.3 Ringspaltungsreaktionen mit nucleophilen Agenzien

3.3.3.1 Hydrolyse

Die alkalische Hydrolyse wird in der Chromonchemie als wichtige Abbaureaktion⁵⁸⁾ zur Strukturaufklärung verwendet. Der nucleophile Angriff des Alkali setzt in der 2-Stellung ein, wobei unter Ringöffnung Diketone entstehen:



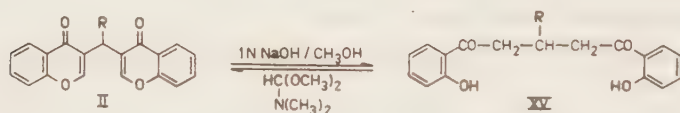
Die Diketone sind selten isolierbar und gehen gemäß der Säurespaltung in o-Hydroxyacetophenone und Ameisensäure oder nach der Ketonspaltung in Salicylsäure und Aldehyde über:



Welcher Reaktionsweg eingeschlagen wird, hängt von der Art und Konzentration des verwendeten Alkali^{29,59)} und der Struktur des Chromons ab. Es wird berichtet, daß bei den in 3-Stellung langkettig substituierten Chromonen⁶⁰⁾ und Isoflavonen⁶¹⁾ mit fünfprozentiger Kali- bzw. Natronlauge die Säurespaltung zu

den entsprechenden o-Hydroxyacetophenonen verläuft. Diese Reaktion erschien mir als einfache Methode geeignet, die Struktur der Bis-chromonyl-(3)-methan-Derivate chemisch zu beweisen:

1. Hydrolyse zum Bis-o-hydroxyacetophenon, das dann
2. wiederum zum Bis-chromon recyclisiert werden sollte. Diese Cyclisierungen sind im Abschnitt 3.3.2 beschrieben worden.

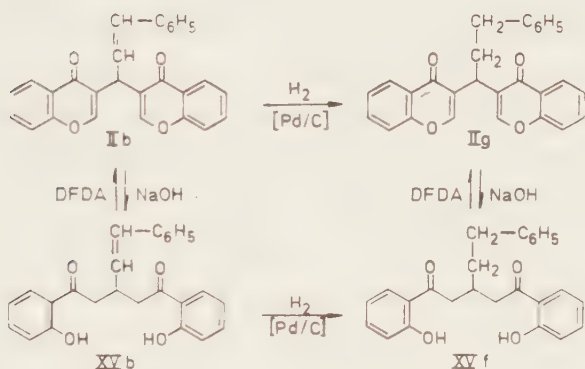


In einem Gemisch von 1N Natriumhydroxid/Wasser/Äthanol/Dioxan wurden Styryl- (IIb), Phenyl- (IIc) und Phenäthyl-bis-chromonyl-(3)-methan (IIg) durch fünfstündiges Erwärmen hydrolysiert. Bei der fraktionierten Aufarbeitung (siehe experimenteller Teil) ließ sich leicht ermitteln, daß die Reaktion in der gewünschten Weise als Säurespaltung zu den Bis-o-hydroxyacetophenonen XV abgelaufen war.

3.3.3.2 Dieser Hydrolyseverlauf läßt sich durch die M^+ -Werte der Massenspektren belegen. Die gefundenen Molgewichte passen auf 1,3-Bis-salicyloyl-propane (Tabelle XV), d.h., die Bis-chromone IIb, IIc und IIg waren in 2-Styryl- (XVb), 2-Phenyl- (XVc) und 2-Phenäthyl-1,3-bis-salicyloyl-propan (XVf) übergeführt worden. Diese Verbindungsklasse ist außer dem unsubstituierten Grundtyp 1,3-Bis-salicyloyl-propan (XVa)³⁹⁾ bisher noch nicht in der Literatur beschrieben worden.

Das Phenäthylderivat XVf konnte außerdem durch Hydrieren der

2-Styrylverbindung XVb dargestellt werden. Da, wie im Abschnitt 2.3.2 beschrieben wurde, das Styryl-bis-chromon IIb zum Phenäthylprodukt IIg hydriert wurde, führen vom Styryl-bis-chromon IIb zwei Wege zum 2-Phenäthyl-1,3-bis-salicyloyl-propan XVf. Beide Bis-salicyloyl-propane, XVb und XVf, ließen sich zu den Bis-chromonylverbindungen IIb und IIg recyclisieren (3.3.1).



(DFDA = N,N-Dimethylformamididimethylacetal)

Die IR Spektren zeigen Banden im Bereich zwischen 1625 und 1650 /cm (Tabelle XII), die für C=O-Schwingungen, die über Wasserstoffbrücken chelatisieren, charakteristisch sind. Diese Zuordnung wird durch die positive Enolprobe mit Eisen-III-chlorid gestützt. Die Chelatisierung ist so stark, daß als Zeichen einer OH-Valenzschwingung - in KBr sowie in CHCl₃ - lediglich eine breite flache Absenkung im Wiedergabebereich der Frequenzen aliphatischer Gruppen bei ca. 3000/cm zu beobachten ist.

Die Maxima der UV-Spektren (Tabelle XII) stimmen weitgehend untereinander und mit o-Hydroxyacetophenon überein.

Mit Hilfe der NMR-Spektren läßt sich die symmetrische Struktur nachweisen. Die OH-Signale erscheinen in guter Übereinstimmung mit o-Hydroxyacetophenon (12,06 ppm) als Singulett bei 11,86 bis 12,30 ppm (Tabelle XIII) und entsprechen stets zwei mit D₂O austauschbaren Protonen. Desgleichen sind die H-C₆-Signale ein Charakteristikum. Es erscheinen je nach Auflösung Doppeldoubletts oder Doppeltripletts mit einer Konstante für die Orthokopplung von ca. 8 Hz bei 7,75 bis 7,95 ppm. Die Vergleichssubstanz zeigt dieses Signal bei 7,63 ppm. Auch hierbei entspricht das Integral je zwei Protonen. Damit ist mit Sicherheit der erwünschte Reaktionsablauf zu beidseitig hydrolysierten Produkten erfolgt.

3.3.3.3 Aminolyse

F. EIDEN und H. HAVERLAND⁶²⁾ beschrieben die Reaktion von 3-Acylchromonen mit Aminen, wie Hydroxylamin, Phenylhydrazin und Anilin. Sie stellten dabei fest, wie auch zahlreiche Autoren vor ihnen, daß das Amin in der 2-Position des Chromons angreift und unter Ringöffnung Enaminbildung eintritt.

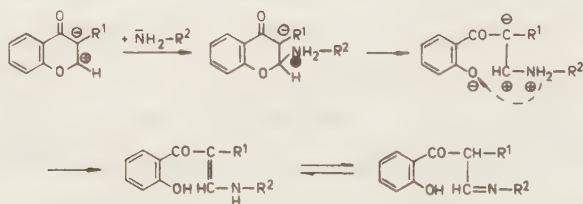


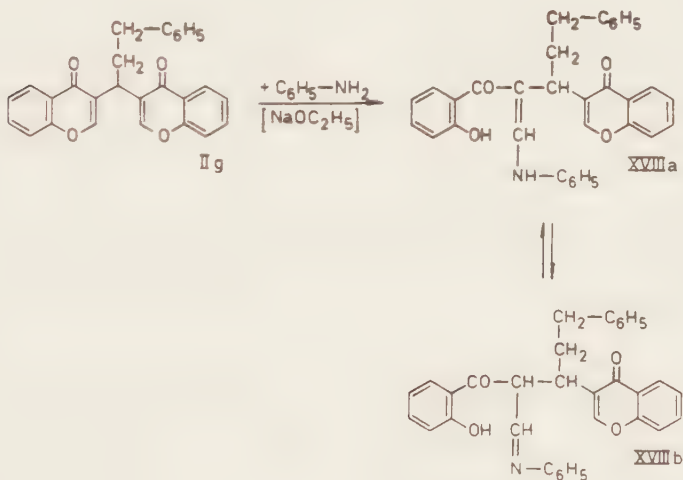
Tabelle XII

1,3-Bis-salicyloyl-propane XV		IR(cm^{-1})/KBr C=O	M ⁺ Gef. (Ber.)	UV (Dioxan) λ (nm) log ϵ (l/Mol·cm)		
XVa	unsubstituiert	1640	284 (284,3)	213,8 3,65	253,8 3,37	327,5 3,06
XVb	2-Styryl-	1630	386 (386,4)	213,0 3,77	255,8 3,61	328,0 3,03
XVc	2-Phenyl-	1640	360 (360,4)	213,3 3,66	254,3 3,32	327,0 2,91
XVd	2-(p-Tolyl)-	1635 1645	374 (374,4)	213,5 3,69	254,5 3,35	328,0 2,94
XVe	2-Methyl-	1640	298 (298,3)	213,3 3,60	253,5 3,31	327,0 2,91
XVf	2-Phenäthyl-	1625	388 (388,5)	213,0 3,68	254,5 3,32	328,0 2,92
XVg	1,3-Bis-(5-methylsalicyloyl)-propan	1650 1640 ⁶⁸⁾	312 (312,4)	217,0 3,58	255,8 3,29	331,5 2,90
2-Hydroxyacetophenon				213,3	251,0	324,5

Tabelle XIII

1,3-Bis-salicyloyl- -propane XV		NMR (ppm)		LM
		H-C ₆	OH	
XVa	unsubstituiert	7,76dd $J_o = 7,5\text{Hz}; J_m = 2\text{Hz}$	12,25s	CDCl ₃
XVb	2-Styryl-	7,82dd $J_o = 8\text{Hz}; J_p = 1\text{Hz}$	12,20s	"
XVc	2-Phenyl-	7,75dtr $J_o = 8\text{Hz}; J_m = 3\text{Hz}; J_p = 1\text{Hz}$	12,30s	"
XVd	2-(p-Tolyl)-	7,84dd $J_o = 7,5\text{Hz}; J_p = 2\text{Hz}$	12,24d J=1Hz	"
XVe	2-Methyl-	7,82dd $J_o = 8\text{Hz}; J_p = 1\text{Hz}$	12,24s	"
XVg	1,3-Bis-(5-methyl- salicyloyl)-propan	7,53d $J_m = 2\text{Hz}$	12,10s	"
o-Hydroxyacetophenon		7,63dtr $J_o = 8\text{Hz}; J_m = 2\text{Hz}$ $J_p = 1\text{Hz}$	12,06d	CCl ₄

Meine Versuche, Bis-(6-methylchromonyl-(3))-methan (IIj) mit Hydroxylamin, Phenylhydrazin und Anilin in 5 bis 8-prozentiger alkoholischer Kalilauge umzusetzen, schlugen jedoch fehl. Wurde dagegen Anilin mit Styryl- (IIb), Phenäthyl-bis-chromonyl-(3)-methan (IIg) bzw. Bis-(6-methylchromonyl-(3))-methan (IIj) in Äthanol und Natriumäthylat 20 Stunden⁶³⁾ rückfließend gekocht, entstand lediglich mit dem Phenäthyl-Derivat in geringer Ausbeute eine gelbe Verbindung XVIII. Aus dem Stickstoffgehalt und dem M⁺-Wert von 501 (C₃₃H₂₇NO₄) geht hervor, daß ein Molekül Bis-chromon nur mit einem Molekül Anilin reagierte.



3.3.3.4 Die positive Enolreaktion beweist die erwartete Ringöffnung. Das IR-Spektrum zeigt nur eine C=O-Bande bei 1660/cm. OH- bzw. NH-Valenzschwingungen geben sich nicht zu erkennen. Offenbar sind die Wasserstoffbrückenbindungen sehr stark. Bei 1590/cm tritt jedoch die kräftige Bande der NH-Valenzschwingung auf.

Die Kurvenform des UV-Spektrums entspricht derjenigen anderer Anilinomethylenverbindungen⁶⁴⁾. Die Maxima sind aber bathochrom verschoben, wie aus der nachstehenden Aufstellung ersichtlich ist.

UV-Maxima (nm) /Methanol

1-Salicyloyl-1-anilino- methylen-2-phenyläthyl- 2-chromonyl-(3)-äthan (XVIII)	246	306	410
2'-Hydroxy-2-phenylimino- methylen-3-anilinoacrylophenon	237	-	383
2'-Hydroxy-3-anilino- acrylophenon	236	262	388

Das NMR-Spektrum (CDCl₃) gibt eindeutig die Enaminform XVIIIa wieder. Hinweise auf das Ketimin XVIIIb in Form von Banden geringer Intensität, wie sie bei 3-Arylaminoacronsäurealkylestern⁶⁵⁾ diskutiert wurden, gibt es nicht. Es treten bei 2,03 und 2,75 ppm die Aliphatensignale der Phenäthylgruppe auf. Die Integrale ergeben jeweils zwei Protonen. Bei 4,87 ppm befindet sich das Triplett (J = 6 Hz) des benachbarten Methinprotons. Die Intensitätenverteilung beträgt 1:2:1, das Integral ent-

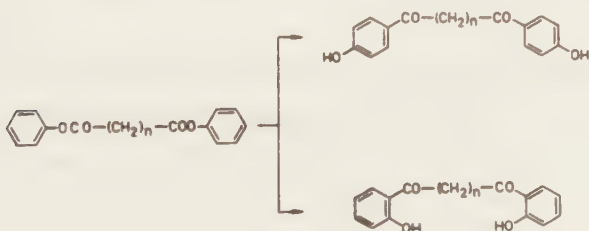
spricht einem Proton. Diese Fakten lassen auf eine $-\text{CH}_2-\text{CH}-$ Kopplung schließen. Bei 7,72 ppm taucht ein Doppeldublett ($J_o = 7,5 \text{ Hz}$; $J_p = 1,5 \text{ Hz}$) auf, das man dem $\text{H}-\text{C}_5$ des Chromonringes, aber auch dem $\text{H}-\text{C}_6$ des Salicyloylrestes zuordnen könnte. Ein Singulett bei 11,83 ppm entspricht zwei Protonen und könnte eine Überlagerung des OH- und des NH-Signals sein.

3.4 Darstellung von 1,3-Bis-salicyloyl-propanen

Wie im Abschnitt 3.3.3 gezeigt wurde, entstehen 1,3-Bis-salicyloyl-propane XV durch hydrolytischen Abbau der Bis-chromone II. Um unabhängig davon, zur Cyclisierung benötigte 1,3-Bis-salicyloyl-propane zu gewinnen, erschien mir die FRIESSche Verschiebung von Glutarsäure-bis-phenylestern und die Hydrolyse von Dicumarolen geeignet.

3.4.1 Darstellung von 1,3-Bis-salicyloyl-propanen durch die FRIESSche Verschiebung

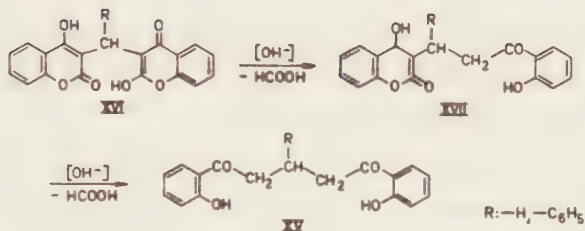
In der Literatur finden sich nur wenige Berichte über die FRIESSche Umlagerung von Dicarbonsäurediphenylestern:



Die Ursache dafür mag in der geringen Zahl geeigneter Reaktanten und am Auftreten von Isomeren liegen. In den grundlegenden Arbeiten von TREIBS⁶⁶⁾ wird auf die schwierige Trennbarkeit der o- und p-isomeren Bis-(hydroxyphenyl)-alkandione hingewiesen, wie auch auf das Mißlingen, Phenyldicarbonsäurediphenylester umzulagern. Um die Wanderung in die p-Stellung zu vermeiden, können als Ausgangssubstanzen nur p-substituierte Phenylester von Dicarbonsäuren⁶⁷⁾ Verwendung finden. Daher versuchte ich, Glutarsäure-bis-(p-tolyester) in 1,3-Bis-(4-methylsalicyloyl)-propan⁶⁸⁾ zu überführen. Die IR-Daten und der Schmelzpunkt der Literaturangabe konnten bestätigt werden (Tabelle XII). Jedoch zeigte das NMR-Spektrum (Tabelle XIII) nicht die erwarteten Doppeldubletts der o-Kopplung zwischen den C₅- und C₆-Ringprotonen, sondern folgende Aufspaltung: H-C₆: Dublett bei 7,53 ppm (CDCl₃), J_m = 2 Hz; H-C₄: Doppeldublett bei 7,27 ppm, J_m = 2 Hz; J_O = 8,5 Hz; H-C₃: Dublett bei 6,86 ppm, J_O = 8,5 Hz. Die Methylgruppe ist also in die benachbarte 5-Stellung gewandert⁶⁹⁾, so daß 1,3-Bis-(5-methylsalicyloyl)-propan (XVg) entstanden ist.

3.4.2 Darstellung von 1,3-Bis-salicyloyl-propanen durch Hydrolyse von Dicumarolen

Die Gewinnung symmetrischer Bis-o-hydroxyacetophenone sollte durch die alkalische Spaltung von Bis-(4-hydroxycumarinyl-(3))-methanen (XVI) möglich sein.



Die Hydrolyse des Grundkörpers dieser Verbindungsklasse, das Dicumarol (XVIa), ist aus der Literatur bekannt⁷⁰⁾. Durch vierzigstündiges Behandeln am Rückfluß mit 10-prozentiger Kalilauge gelang es, 1,3-Bis-salicyloyl-propan (XVa) darzustellen. Dagegen verlief die Hydrolyse des Bis-(4-hydroxycumarinyl-(3))-phenylmethans (XVIb) nur einseitig und blieb auf der Stufe des 1-(4-Hydroxycumarinyl-(3))-1-phenyl-2-salicyloyläthans (XVIIb)⁷¹⁾ stehen. Die Struktur der Verbindung XVIIb kann durch die Synthese aus 4-Hydroxycumarin und 2-Benzyliden-2'-hydroxyacetophenon⁷¹⁾ in Pyridin als gesichert betrachtet werden. Desgleichen stellte ich durch Hydrolyse des Bis-(4-hydroxycumarinyl-(3))-methans (XVIa), das 3-(2-Salicyloyläthyl)-4-hydroxycumarin (XVIIa)⁷²⁾ dar, um anhand der Vergleichssubstanzen XVII den Hydrolyseverlauf bei weiteren Dicumarolen prüfen zu können.

Folgende Versuche wurden durchgeführt, um das Phenyl dicumarol (XVIb) beidseitig zu hydrolysieren: fünftägiges Kochen in 10-prozentiger wäßriger Kalilauge; zweitägiges Kochen in einem 10-prozentigen KOH-Dioxan-Äthanol-Wasser-Gemisch bzw. zweitägiges Kochen in einem 10-prozentigen KOH-Äthylenglykol-Wasser-Gemisch bei 150 °C. Stets ließ sich nur das Halbhydrolysat XVIIb und wenig Salicylsäure isolieren. Eine eintägige Behandlung mit

10-prozentiger Kalilauge bei 150 °C im Rohr führte zur völligen Zerstörung des Moleküls. Aus der Literatur sind ähnliche Schwierigkeiten sowie ergebnislose Versuche bei der alkalischen Spaltung von 4-Hydroxycumarinen bekannt⁷³⁾.

Erfolgreich verlief die Hydrolyse mit 20-prozentiger Kalilauge durch vierzigstündiges Sieden. Als Hauptprodukte wurden neben geringen Mengen an Salicylsäure aus den entsprechenden Dicumarolen gewonnen: 3-Phenyl-(XVc), 3-p-Tolyl-(XVd) und 3-Methyl-1,3-bis-salicyloyl-propan (XVe). Eine Übersicht der Ergebnisse findet sich in der Tabelle XIV.

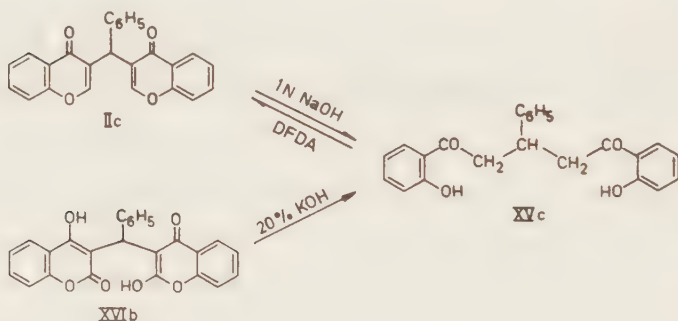
Die Dicumarole XVI entstanden nach den üblichen Verfahren aus 4-Hydroxycumarin und den entsprechenden Aldehyden in Äthanol⁷⁴⁾.

Tabelle XIV

Hydrolyse von Bis-(4-hydroxycumarinyl-(3))-methanen

Bis-(4-hydroxy- cumarinyl-(3))- methane XVI		Hydrolyse- bedingung		Hydrolyse- produkt	Ausbeute %
XVIa	unsubstituiert	10%ige KOH 2,5 Std.	XVIIa	3-(2-Salicylo- yläthyl)-4-hy- droxycumarin	70
	"	10%ige KOH 40 Std.	XVa	1,3-Bis-sali- cyloyl-propan	66
XVIb	Phenyl-	10%ige KOH 20 Std.	XVIIb	3-(1-Phenyl- 2-salicyloyl- äthyl)-4-hy- droxycumarin	53
	"	20%ige KOH 40 Std.	XVc	2-Phenyl- <u>1,3-</u> <u>bis-salicylo-</u> <u>yl-propan</u>	51
XVIc	p-Tolyl-	dto.	XVd	2-(p-Tolyl)-	47
XVIId	Methyl-	dto.	XVe	2-Methyl-	79

3.4.3 Die 1,3-Bis-salicyloyl-propane XVa - c stimmen in ihren spektroskopischen Daten mit den bereits beschriebenen Verbindungen XV (3.3.2.1) überein, wie aus den Tabellen XII und XIII ersichtlich ist. Das Phenylderivat XVc ist identisch mit dem durch Hydrolyse von Phenyl-bis-chromonyl-(3)-methan (IIc) gewonnenen Produkt. Da sich dieses Hydrolyseprodukt XVc wieder zum Bis-chromon IIc cyclisieren ließ, ist die Struktur des Bis-chromons IIc als bewiesen anzusehen.



(DFDA = N,N-Dimethylformamiddimethylacetal)

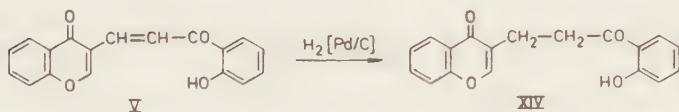
Die Vollständigkeit der Hydrolyse läßt sich anhand der IR-Spektren verfolgen. Die Carbonylschwingungen der Dicumarole XVI zeigen eine Doppelbande. Bei den Halbhydrolysaten XVII erscheint eine C=O-Bande im Wiedergabebereich der Salicyloylgruppe und eine weitere mit größerer Wellenzahl. Bei der beidseitigen Hydrolyse ist auch die letztere Bande verschwunden. Es verbleiben nur die Banden der o-Hydroxyketone (siehe Tabelle XII). Die Halbhydrolysate XVII zeigen deutliche breite OH-Banden, während sowohl die Dicumarole als auch die 1,3-Bis-salicyloyl-

-propane nur schwache OH-Banden andeuten. In der folgenden Zusammenstellung sei das Gesagte verdeutlicht.

	IR (cm ⁻¹)/KBr		
	C=O		OH
4-Hydroxycumarin	1700	1665	ca. 2920
Phenyldicumarol XVIb		1660, 1665	ca. 3020
3-(1-Phenyl-2-salicyloyl-äthyl)-4-hydroxycumarin XVIIb		1675 1640	3320
2-Phenyl-1,3-bis-salicyloyl-propan XVe		1640	-

4 3-(2-Salicyloyläthyl)-chromon

4.1 Wird das 1-Chromonyl-(3)-2-salicyloyläthen (V; 2.4.1.1) hydriert, erhält man 3-(2-Salicyloyläthyl)-chromon (XIV; F. 152°).



Diese Verbindung wurde in der Literatur⁷⁵⁾ mit dem niedrigeren Schmelzpunkt von 122° beschrieben. Die spektroskopischen Daten stellen aber die Struktur der Verbindung XIV eindeutig klar.

4.2 Die IR-Signale der beiden C=O-Frequenzen fallen in einer Bande bei 1650/cm zusammen. Wie aus den Tabellen II und XII hervorgeht, ist der Wiedergabebereich der Carbonylgruppen von Chromonen und o-Hydroxyketonen sehr ähnlich. CH-Valenzschwingungen werden bei 2910, 3030 und 3070/cm sichtbar. Die OH-Bande tritt nur als flache Wölbung bei ca. 3000/cm auf, wie bereits bei den 1,3-Bis-salicyloyl-propanen beschrieben wurde. Die Enolreaktion verläuft positiv.

Der Wiedergabebereich aliphatischer Protonen im NMR-Spektrum (CDCl_3) zeigt sechs Signale, die vier Protonen entsprechen. Das Aufspaltungsmuster läßt sich angenähert als A_2X_2 -System auffassen, dessen Zentrum bei 3,11 ppm liegt. Erwartungsgemäß beträgt J_{AX} 6 Hz. Im Bereich aromatischer Protonen tritt ein Singulett bei 7,95 ppm und ein Doppeldublett bei 7,96 ppm ($J_o = 8$ Hz, $J_m = 2$ Hz) auf. Dies sind die H-C₂- und H-C₅-Signale des Chromonringes (siehe auch Tabelle IV und XI). Ein weiteres Doppeldublett erscheint bei 7,80 ppm ($J_o = 7,5$ Hz, $J_m = 2,5$ Hz) und ein mit D₂O-austauschbares Singulett bei 12,20 ppm. Diese beiden Signale entsprechen dem Wiedergabebereich der Hydroxylgruppe bzw. des H-C₆ des Salicyloylrestes (siehe auch Tabelle XIII).

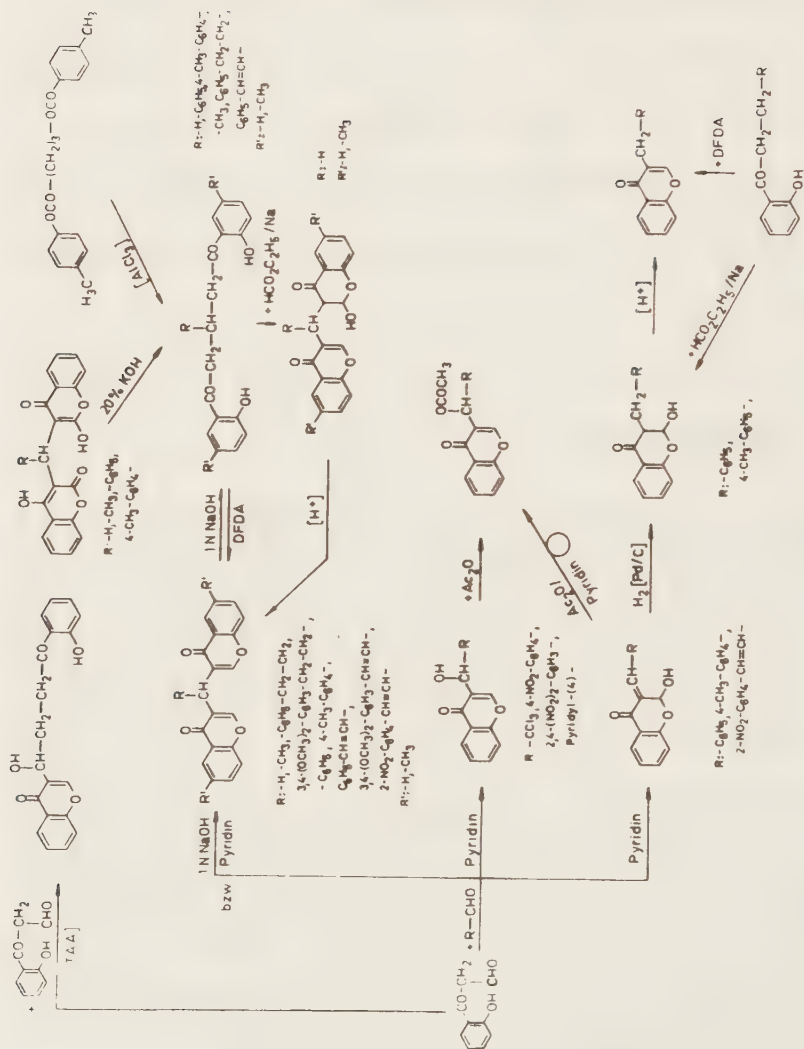
Das Massenspektrum liefert ein Molgewicht von 294 (Ber.294,3). Überraschenderweise besitzt das UV-Spektrum sowohl die Kurvenform als auch die Maxima (215,249,306 nm) von o-Hydroxyketonen, wie ein Vergleich mit der Tabelle XII zeigt. Dadurch, daß der Chromonanteil der Substanz XIV im UV-Spektrum verlorenggeht, gewinnen diese Spektren (Abbildung 1) für den Strukturbeweis der Bis-chromonylmethane II einen hohen Aussagewert, wie auch im Abschnitt 3.2.1.2 diskutiert wurde.

4.3 Der Strukturbeweis der Verbindung XIV läßt sich durch einige Reaktionen ergänzen. Die Hydroxylgruppe ist acetylierbar, was sich durch eine Estercarbonylbande bei 1760/cm im IR-Spektrum zu erkennen gibt.

Der Chromonring kann durch Hydrolyse (3.3.3.1) in das 1,3-Bis-salicyloyl-propan (XVa) übergeführt werden. Das Produkt ist mit dem aus Dicumarol gewonnenen Hydrolysat identisch. Ferner wurde die Verbindung XIV zum Bis-chromonyl-(3)-methan (IIa) cyclisiert, wie in den Abschnitten 3.2 und 3.3 beschrieben wurde.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über die Darstellung von Bis-chromonyl-(3)-methan-Derivaten berichtet sowie über den Strukturbeweis dieser Verbindungen mit Hilfe spektroskopischer und chemischer Methoden. Der Reaktionsablauf von 2-Formyl-2'-hydroxy-acetophenon mit Aldehyden führt in Abhängigkeit vom basischen Kondensationsmittel, vom Aldehyd und von den Konzentrationsverhältnissen in drei Richtungen: In methanolischer Kalilauge bilden nur Zimtaldehyde Bis-chromonyl-(3)-methane. Aromatische oder aliphatische Aldehyde reagieren dagegen zu Chromonyl-(3)-carbinolen. In Pyridin entstehen mit Aldehyden, deren Formylrest an elektrophile Substituenten gebunden ist, Chromonyl-(3)-carbinole und mit Benz-, p-Toluy- bzw. 2-Nitrozimtaldehyd die Bis-chromonyl-(3)-Verbindungen. In Pyridin bilden sich in konzentrierten Ansätzen 2-Hydroxy-3-alkylidenchromanone-(4).



Für die Bildung der drei Verbindungsgruppen wird ein Reaktionsmechanismus vorgeschlagen.

In Anwesenheit von Triäthylamin kondensiert 2-Formyl-2'-hydroxy-acetophenon mit sich selbst zu Salicyloylmethyl-chromonyl-(3)-carbinol.

Die Struktur der genannten Verbindungen wurde durch ihre spektroskopischen Daten sowie durch unabhängige Synthesen bewiesen. Die für 3-substituierte Chromone charakteristischen Protonensignale der NMR-Spektren sind die der Ringprotonen in der 2- und 5-Stellung. Diese beiden Signale zeigen bei den Bis-chromonyl-(3)-methanen jeweils zwei Protonen an, so daß damit das Vorhandensein von zwei äquivalenten Ringsystemen bewiesen ist. Ferner waren die UV-Spektren geeignet, die Chromonstrukturen festzustellen. Die Spektren sämtlicher Chromonyl-(3)-carbinole, ihrer Acetate, Bis-chromonyl-(3)-methane und des unsubstituierten Chromons stimmten in den Absorptionsmaxima und Extinktionen überein.

Die Styryl-bis-chromonyl-(3)-methan-Derivate wurden zu den entsprechenden Phenäthylverbindungen hydriert.

Weitere Bis-chromonyl-(3)-methane wurden durch Cyclisieren von 1,3-Bis-salicyloyl-propanen erhalten. Ameisensäureäthylester und Natrium bildeten mit 1,3-Bis-salicyloyl-propanen zunächst 3-(Chromonyl-(3)-methyl)-2-hydroxychromanone-(4), die leicht durch Erhitzen oder H^+ -Katalyse zu Bis-chromonyl-(3)-methanen dehydratisiert werden konnten. Cyclisierung mit N,N-Dimethylformamid dimethylacetal führte direkt zu einer Reihe von Bis-chromonylmethan-Derivaten.

Einige der 1,3-Bis-salicyloyl-propane wurden durch Hydrolyse von Bis-(4-hydroxycumarinyl)-(3)-methanen gewonnen. Die FRIESsche Verschiebung des Glutarsäure-bis-(p-tolylestere) führte zum 1,3-Bis-(5-methylsalicyloyl)-propan.

Die Cyclisierung der Bis-salicyloyl-propan-Derivate zu Bis-chromonyl-(3)-methanen ist der entscheidende Beweis für die Struktur der Bis-chromone.

Das Styryl-bis-chromonyl-methan wurde zum 2-Styryl-1,3-bis-salicyloyl-propan hydrolysiert und anschließend zum 2-Phenäthyl-derivat hydriert. Diese Verbindung war identisch mit dem durch Hydrolyse des Phenäthyl-bis-chromonyl-(3)-methane gewonnenen Produkt.

3-Benzyliden-2-hydroxychromanone-(4) wurden zu den 3-Benzyl-derivaten hydriert und mit Säuren in 3-Benzylchromone übergeführt, die auch durch Synthese aus 3-Phenyl-2'-hydroxypropiophenon-Derivaten mit N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal dargestellt werden konnten. Wurde dagegen Ameisensäureäthylester zur Cyclisierung eingesetzt, bildeten sich die 2-Hydroxy-3-benzylchromanone-(4). Die Acetylierung der 2-Hydroxy-3-alkylidenchromanone-(4) führte nicht zu den erwarteten 2-Acetoxyderivaten. Unter Ringöffnung erfolgte eine Umlagerung zu den Chromonyl-(3)-carbinolen, die anschließend acetyliert wurden.

B) Experimenteller Teil

1. Allgemeine Angaben	96
2. Darstellungen	97
2-Formyl-2'-hydroxyacetophenon I	97
Bis-chromonyl-(3)-methane II	97
3-(Chromonyl-(3)-methyl)-2-hydroxychromanon-(4) XIIIa	103
3-(6-Methylchromonyl-(3)-methyl)-2-hydroxy-6-methyl-chromanon-(4) XIIIb	103
Chromonyl-(3)-carbinole III	103
Chromonyl-(3)-acetoxymethane	106
2-Hydroxy-3-alkylidenchromanone-(4) IV	107
2-Hydroxy-3-benzylchromanone-(4) VII	109
2'-Hydroxy-3-phenylpropiophenone VIII	110
2'-Hydroxychalkone VI	110
3-Benzylchromone IX	111
Chromonyl-(3)-(salicyloylmethyl)-carbinol X	112
Verbindung XI	112
1-Chromonyl-(3)-2-salicyloyläthen V	112
1-Chromonyl-(3)-2-(2-acetoxybenzoyl)-äthen	113
1-Chromonyl-(3)-2-(2-benzoxybenzoyl)-äthen	113
3-(Chromonyl-(3))-chromanon-(4) XII	114
3-(2-Salicyloyläthyl)-chromon XIV	115
3-(2-(2-Acetoxybenzoyl)-äthyl)-chromon	115
1,3-Bis-salicyloyl-propane XV	115
Glutarsäure-bis-(p-toly-lester)	118

Bis-(4-hydroxycumarinyl-(3))-methane XVI	118
3-(2-Salicyloyläthyl)-4-hydroxycumarin XVIIa	120
3-(1-Phenyl-2-salicyloyläthyl)-4-hydroxycumarin XVIIb	120
4-Hydroxycumarin	121
1-Salicyloyl-1-anilinomethylen-2-phenäthyl- -2-chromonyl-(3)-äthan XVIII	121
N,N-Dimethylformamiddimethylacetal	122
3-Benzylidenchromanon-(4)	122
3-Benzylchromanon-(4)	122

Allgemeine Angaben

Die Schmelzpunkte wurden mit einem LINDSTRÖM-Gerät bestimmt und sind nicht korrigiert.

UV-Spektren wurden mit einem ZEISS-Photometer PMQ II in den jeweils angegebenen Lösungsmitteln, Dioxan bzw. Methanol (MERCK Uvasol), aufgenommen; Konzentration der gelösten Substanzen: 10^{-4} Mol/l.

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte mit einem VARIAN-Gerät A60 A; innerer Standard: Tetramethylsilan.

Zum Aufnehmen der Massenspektren diente ein CH7 Massenspektrometer VARIAN Mat.

Die IR-Spektren wurden mit KBr-Preßlingen aufgenommen; Gerät: PERKIN-ELMER-Spektralphotometer 237.

Ich danke Herrn Prof. Dr. K. Rehse für seine Unterstützung bei der Auswertung der Spektren.

2-Formyl-2'-hydroxyacetophenon (I) ²²⁾

Zu der Suspension von 2 Mol Na-Methylat (aus 46 g Natrium) in 1l absolutiertem Äther wird unter Rühren eine Lösung von 140g (1M) o-Hydroxyacetophenon und 76ml (1M) Ameisensäureäthylester in 200ml absolutem Äther langsam eingetropft. Nach eintägigem Stehen wird die verfestigte Masse in 1l Wasser gelöst und die Ätherphase ebenfalls mit Wasser extrahiert. Die wäßrige Lösung wird mit Äther überschichtet und mit 20-prozentiger H_2SO_4 auf pH 4 - 5 gebracht. Der Ätherextrakt wird mit Wasser neutralgewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vac. vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wird mit wenig Ligroin gefällt.

F. 95 - 98° (Benzol/Toluol 3:1; 40 - 45 % Ausbeute) (Lit.²²⁾
F. 105°/Toluol).

Aus den Mutterlaugen wurden durch Aufkochen mit 10-prozentiger H_2SO_4 und Aktivkohle ca. 2g Chromon (F. 56 - 58°) isoliert.

Bis-chromonyl-(3)-methane (II)

Methode A²³⁾: Die Mischung aus 1,6g (10mM) 2-Formyl-2'-hydroxyacetophenon (I) und 10 mM Benz-, Zimt-, p-Toluy- bzw. 2-Nitrozimtaldehyd in 25 ml über BaO destilliertem Pyridin wird vierzehn Tage sich selbst überlassen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vac. werden die Reaktionsprodukte II mit Ligroin gefällt, abgesaugt und aus Acetonitril rekristallisiert. Das Reaktionsprodukt aus 2-Nitrozimtaldehyd und I ist ein Gemisch aus 2-Nitrostyryl-bis-chromonyl-(3)-methan (IIe) und 2-Hydroxy-3-(2-nitrocinnamyliden)-chromanon-(4) (IVc), das durch

Aufschlämmen in Petroläther grob getrennt und anschließend zwei Mal rekristallisiert wird.

Die flüssigen Aldehyde wurden unmittelbar vor ihrer Verwendung unter Stickstoffatmosphäre i. Vac. destilliert.

Methode B²⁷⁾: Die Lösung von 1,6g (10 mM) 2-Formyl-2'-hydroxy-acetophenon (I) in 10 ml Methanol läßt man unter Rühren zu der Mischung aus 10 mM Zimt- (frisch unter Stickstoffatmosphäre i. Vac. destilliert) bzw. 3,4-Dimethoxyzimtaldehyd in 5 ml Methanol und 0,1 g NaOH in 6 ml Wasser und 8 ml Methanol langsam zutropfen. Nach sechsstündigem Rühren wird wenig Wasser zugesetzt, weitere ein bis zwei Stunden gerührt und in der Kälte stehengelassen. Die filtrierte Produkte wurden aus Acetonitril rekristallisiert.

Methode C³⁹⁾: 0,8 g (35 mM) Natrium werden in absolutem Toluol granuliert. Das Toluol wird unter Feuchtigkeitsschluß durch Einsaugen von gereinigtem, absolutiertem und frisch über eine Drahtwendelkolonne destilliertem Ameisensäureäthylester verdrängt. Dieser Suspension, deren Estervolumen 40 bis 50 ml beträgt, werden 4 mM getrocknetes unsubstituiertes (XVa), 2-Phen-äthyl-1,3-bis-salicyloyl-propan (XVc) bzw. 1,3-Bis-(5-methyl-salicyloyl)-propan (XVg) zugesetzt. Die Reaktion wird durch schwaches Erwärmen und wenige Tropfen Na-Äthylatlösung in Gang gebracht. Nach dreitägigem Stehen wird das Produkt in Wasser gelöst, die Lösung angesäuert, mit Methylenchlorid extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vac. eingeengt. Es wird mit wenig Ligroin gefällt.

Das entstandene 3-(Chromonyl-(3)-methyl)-2-hydroxy- (XIIIa) bzw. 3-(6-Methylchromonyl-(3)-methyl)-2-hydroxy-6-methylchromanon-(4) (XIIIb) wird aus Ligroin/Benzol rekristallisiert.

Das Produkt aus dem 2-Phenäthylderivat XVc wird ohne Isolierung der Zwischenstufe XIII zwanzig Minuten mit Eisessig und einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure gekocht. Die Lösung wird zur Ausfällung des Bis-chromons in Wasser gegossen.

Auch die Chromanone XIIIa und XIIIb wurden der vorstehenden Dehydratisierung unterzogen.

Die Verbindung XIIIa wird außerdem durch zehnminütiges Erhitzen auf dem Ölbad bei 165 °C dehydratisiert.

Methode D ²⁸⁾: 2 mM getrocknetes 2-Styryl-(XVb), 2-Phenyl-(XVc), 2-(p-Tolyl)-(XVd), 2-Phenäthyl-(XVf), 2-Methyl-(XVe), unsubstituiertes 1,3-Bis-salicyloyl-propan(XVa), 1,3-Bis-(5-methylsalicyloyl)-propan (XVg) bzw. 4 mM 3-(2-Salicyloyläthyl)-chromon (XIV) werden in 10 ml absolutiertem Xylol gelöst, mit 0,65 ml (4,8 mM) N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal ⁷⁶⁾ versetzt, drei Stunden auf 120 bis 130 °C und dreißig Minuten auf 150 bis 160 °C unter Rühren erwärmt. Nach Zugabe von Petroläther wird in der Kälte weitergerührt, filtriert, die Fällung dreißig Minuten mit 90-prozentiger Essigsäure auf 100 bis 110 °C erwärmt, in Wasser gegossen und filtriert.

Die Produkte wurden wie in der Tabelle XV angegeben rekristallisiert.

Hydrierung von Styryl-bis-chromonyl-(3)-methanen

1 mM der Styrylverbindungen IIb bzw. IIc wird in 50 ml Dioxan gelöst und an 150 mg Pd-Kohle hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird die Lösung i. Vac. eingeengt und zur Fällung mit Petroläther versetzt. Es wird wie in Tabelle XV angegeben rekristallisiert.

Tabelle XV

Bis-chromonyl-(3)-methane II

		Methode (%Ausbeute)	Schmelzpunkt (Lösungsmittel) Molgewicht: (Ber.) Gef.	%C Ber. Gef.	%H
IIa	unsubstituiert ³⁹⁾ $C_{19}H_{12}O_4$	C (23) D (89)	215,0-217,5° (Lit.:215°/ Äthanol) (Acetonitril) (304,3) 304	74,98 74,81	3,98 4,02
IIb	Styryl- ²³⁾ $C_{27}H_{18}O_4$	A (62) B (42) D (60)	220,0-222,0° (Lit.:218°/ Toluol) (Acetonitril) (406,4) 406	79,79 79,62	4,46 4,46
IIc	Phenyl- ²³⁾ $C_{25}H_{16}O_4$	A (12) D (76)	255,0-256,5° (Lit.:248°/ Toluol) (Acetonitril) (380,4) 380	78,94 79,07	4,24 4,22

Tabelle XV (Fortsetzung)

Bis-chromonyl-(3)-methane II

		Methode (%Ausbeute)	Schmelzpunkt (Lösungsmittel) Molgewicht: (Ber.) Gef.	%C Ber. Gef.	%H
IIId	p-Tolyl-	A	235,0-236,5°	79,20	4,60
	$C_{26}H_{18}O_4$	(15)	(Toluol)	78,85	4,43
		D	(394,4)		
		(59)	394		
IIe	2-Nitrostyryl-	A	215° Zers.	71,83	3,80
	$C_{27}H_{17}NO_6$	(12)	(Acetonitril)	71,72	4,22
			(451,5)	N: 3,11	
			451	2,89	
IIIf	3,4-Dimethoxy-	B	195,0-197,0°	74,66	4,76
	styryl-	(20)	(Acetonitril)	74,41	4,89
	$C_{29}H_{22}O_6$		(466,5)		
			466		
IIIg	Phenäthyl-	D	154,0-156,5°	79,40	4,92
	$C_{27}H_{20}O_4$	(76)	(Ligroin/	79,44	5,32
		C	Benzol)		
		(5)	(408,5)		
		Hydrier.	408		
		(90)			

Tabelle XV (Fortsetzung)

Bis-chromonyl-(3)-methane II

		Methode (%Ausbeute)	Schmelzpunkt (Lösungsmittel) Molgewicht: (Ber.) Gef.	%C Ber. Gef.	%H
IIh	3,4-Dimethoxy- phenäthyl- $C_{29}H_{24}O_6$	Hydrier.	162,0-164,5° (Ligroin/ Toluol) (468,5) 468	74,36 74,33	5,16 5,16
IIi	Methyl- $C_{20}H_{14}O_4$	D (39)	154,5-155,5° (Acetonitril) (318,3) 318	75,46 75,60	4,42 4,31
IIj	Bis-(6-methyl- chromonyl-(3))- -methan $C_{21}H_{16}O_4$	C (27) D (66)	205,0-206,0° (Acetonitril) (332,4) 332	75,89 76,08	4,86 4,80

3-(Chromonyl-(5)-methyl)-2-hydroxychromone-(4) (XIIIa)

Nach Methode C. F. 152° Zers. (Ligroin/Benzol) Ausbeute: 40%

Ber.: %C 70,80 %H 4,30

C₁₉H₁₄O₅
(322,4)

Gef.: 70,40 4,04

322 (37 eV)

UV-Maxima (Dioxan): λ_{nm} ($\log \epsilon$ / l Mol⁻¹ cm⁻¹): 276,8 (3,34), 280,0 (3,26), 307,5 (3,04).

3-(6-Methylchromonyl-(5)-methyl)-2-hydroxy-6-methylchromone-(4) (XIIIb)

Nach Methode C. F. 182° (Acetonitril) Ausbeute: 27%

Ber.: %C 71,97 %H 5,18

C₂₁H₁₈O₅
(350,1)

Gef.: 71,45 5,43

350 (37 eV)

UV-Maxima (Dioxan): λ_{nm} ($\log \epsilon$ / l Mol⁻¹ cm⁻¹): 276,0 (3,30), 280,0 (3,28), 316,0 (2,97).

Chromonyl-(3)-carbinole III

1. Nach Methode A werden 4-Nitrobenz-, 2,4-Dinitrobenz-, Pyridin-
- 4 - carbaldehyd bzw. Chloral mit 2-Formyl-3'-hydroxyacetophenon
umgesetzt. Die Produkte wurden mehrfach rekristallisiert. Die
analytischen Daten sind in der Tabelle XVI aufgeführt.

2. Nach Methode B ⁽²³⁾ wird 4-Nitrobenzaldehyd umgesetzt. Aus Ace-
tonitril wird rekristallisiert.

Tabelle VII

Chloroform- (22-23) und III

		Methode %Ausbeute	Schmelzpunkt (Lösungsmittel) Molgewicht: (Ber.) Gef.	%C	%H
IIIa	4-Nitrophenyl-	A	196,5-197,5°	64,65	3,75
	$C_{16}H_{11}NO_3$	(6,5)	(Acetonitril)	64,35	3,65
		B	(237,3)	N: 4,18	
		(6,1)	237	64,65	
	-Acetat		135,0-136,5°	63,72	3,88
	$C_{18}H_{13}NO_6$		(Propanol)	64,05	3,92
IIIb				N: 4,15	
				64,65	
	Trichlormethyl-	A	171,0-172,0°	45,35	2,51
	$C_{11}H_7Cl_3O_3$	(25,1)	(Toluol)	45,27	2,56
			(293,5)	Cl: 56,35	
			293	56,16	
	-Acetat		170,0-171,0°	45,35	2,71
	$C_{13}H_9Cl_3O_4$		(Propanol/	45,35	2,77
			Petroläther)	Cl: 55,75	
				55,75	

Tabelle XVI (Fortsetzung)

Chromonyl-(3)-carbinole III

		Methode %Ausbeute	Schmelzpunkt (Lösungsmittel) Molgewicht: (Ber.) Gef.	%C Ber. Gef.	%H
IIIc	2,4-Dinitro- phenyl- $C_{16}H_{10}N_2O_7$	A (22)	213° Zers. (Acetonitril) (342,3) 342	56,12 56,40 N: 8,18 7,88	2,94 3,04
	-Acetat $C_{16}H_{10}N_2O_8$		213,-214° Zers. (Benzol/ Petroläther	56,20 56,25 N: 7,28 7,25	3,14 3,10
IIIe	Pyridyl-(4)- $C_{15}H_{11}NO_3$	A (11)	181-183° Zers. (Acetonitril) (253,3) 253	71,13 70,89 N: 5,54 5,61	4,35 5,12
	-Acetat $C_{17}H_{13}NO_4$		128,0-131,0° (Ligroin/ Propanol)	69,14 68,84 N: 4,75 4,57	4,43 4,76

Chromonyl-(3)-(acetoxymethane

1. Acetylierung von Chromonyl-(3)-carbinolen III 23)

Die vorstehenden Carbinole IIIa - d werden mit wenig wasserfreiem Na-Acetat in Acetanhydrid zwei Stunden auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Die Reaktionsgemische werden zum Ausfällen auf Eis gegossen. Die analytischen Daten der Acetate sind in der Tabelle XVI aufgeführt.

2. Umlagerung von 2-Hydroxy-3-alkylidenchromanonen-(4) IV

1 mM 3-Benzyliden- (IVa) bzw. 3-(4-Methylbenzyliden)-2-hydroxy-chromanon-(4) (IVb) werden in einem Gemisch aus gleichen Teilen Pyridin und Acetanhydrid fünf Stunden bei 70 bis 80 °C erwärmt. 2-Hydroxy-3-(2-nitrocinnamyliden)-chromanon-(4) (IVc) wird mit wasserfreiem Na-Acetat und Acetanhydrid fünf Stunden auf 100 °C erwärmt. Die Reaktionslösungen werden zur Fällung auf Eis gegossen.

Chromonyl-(3)-phenyl-(acetoxymethan (IIIe)

F. 102,0-103,5° (Ligroin)

Ausbeute: 85%

Ber.: %C 73,45 %H 4,79

C₁₈H₁₄O₄
(294,3)

Gef.: 73,63 5,03

294

Chromonyl-(3)-(p-tolyl)-acetoxymethan (IIIIf)

F. 129,0-131,0° (Äthanol/Wasser)

Ausbeute: 43%

Ber.: %C 74,01 %H 5,23

C₁₉H₁₆O₄
(308,3)

Gef.: 73,65 4,83
308

Chromonyl-(3)-(2-nitrostyryl)-acetoxymethan (IIIg)

F. 123,5-126,0° (Ligroin/Benzol/Kohle)

Ausbeute: 45%

Ber.: %C 65,77 %H 4,14 %N 3,83

C₂₀H₁₅NO₆
(365,6)

Gef.: 65,42 4,08 3,67
365

2-Hydroxy-3-alkylidenchromanone-(4) IV

3,3 g (20 mM) 2-Formyl-2'-hydroxyacetophenon werden mit 40 mM frisch unter Stickstoffatmosphäre destilliertem Benz- bzw. Toluylaldehyd in 40 ml Pyridin fünf Tage stehengelassen, eingeengt und mit Ligroin gefällt. Die Produkte werden mehrmals rekristallisiert.

Die Bildung des Produktes mit 2-Nitrozimtaldehyd erfolgt nach Methode A und wurde bei der Darstellung des 2-Nitrostyryl-bis-chromonyl-(3)-methans (IIe) beschrieben. Das Rohprodukt wird zwei Mal rekristallisiert.

2-Hydroxy-3-benzylidenchromon-(4) (IVa)

F. 139,5-142,0° (Toluol)

Ausbeute: 7,9%

Ber.: %C 76,17 %H 4,79

C₁₆H₁₂O₃

Gef.: 76,15 4,70

(252,3)

252

Halochromie mit konz. H₂SO₄: gelb

2-Hydroxy-3-(4-methylbenzyliden)-chromanon-(4) (IVb)

F. 149,5-152,0° (Acetonitril)

Ausbeute: 12,5%

Ber.: %C 76,67 %H 5,29

C₁₇H₁₄O₃

Gef.: 76,95 5,22

(266,3)

266

Halochromie mit konz. H₂SO₄: orange

2-Hydroxy-3-(2-nitrocinnamyliden)-chromanon-(4) (IVc)

F. 179-180° Zers. (Acetonitril; gelbe Kristalle)

Ber.: %C 66,86 %H 4,05 %N 4,33

C₁₈H₁₃NO₅

Gef.: 66,71 4,04 4,35

(323,3)

323

Halochromie mit konz. H₂SO₄: tiefrot

2-Hydroxy-3-benzylchromanone-(4) (VII)

1. 2 mM der vorstehenden 2-Hydroxy- β -benzylidenchromanone-(4) IVa und IVb werden in Dioxan an 0,1 g Pd-Kohle hydriert, wie es auf Seite 99 beschrieben wurde.
2. Analog Methode C (Seite 98) werden 50 mM 3-Phenyl-2'-hydroxypropio-phenon (VIIIa) bzw. 3-(p-Tolyl)-2'-hydroxy propiophenon (VIIIb) mit Ameisensäureäthylester, granuliertem Natrium und katalytischen Mengen an Na-Äthylat cyclisiert.

2-Hydroxy-3-benzylchromanon-(4) (VIIa)

F. 142,5-144,0° (Ligroin/Toluol)

Ausbeute: 80 bzw. 5 %

Ber.: %C 75,57 %H 5,55

C₁₆H₁₄O₃

Gef.: 75,41 5,72

(254,3)

254

Halochromie mit konz. H₂SO₄: hellgelb

2-Hydroxy-3-(4-methylbenzyl)-chromanon-(4) (VIIb)

F. 132,0-134,5°

Ausbeute: 70 bzw. 30%

Ber.: %C 76,10 %H 6,01

C₁₇H₁₆O₃

Gef.: 76,89 6,01

(268,3)

268

Halochromie in konz. H₂SO₄: orange

2'-Hydroxy-3-phenylpropiophenon (VIIIa) ⁷⁷⁾

Durch Hydrieren von 2'-Hydroxychalkon in Dioxan an Pd/Kohle analog den vorstehenden Verbindungen.

F. 33,0-34,5° (Äthanol/Wasser) (Lit.⁷⁷⁾ F. 33-34°)

2'-Hydroxy-3-(p-tolyl)-propiophenon (VIIIb) ⁷⁸⁾

Analog vorstehender Verbindung aus 2'-Hydroxy-4-methylchalkon.

F. 47,0-49,5° (Petroläther/Propanol) (Lit.⁷⁸⁾ F. 46°)

2'-Hydroxychalkon (VIa) ⁷⁹⁾

16,4 g (0,1 M) o-Hydroxyacetophenon und 15,5 ml (0,1 M) Benzaldehyd werden in 20 ml Äthanol gelöst und in eine Lösung von 20 ml 50-prozentiger Natronlauge gegeben. Nach dreistündigem Erwärmen auf 60 °C wird das Reaktionsgemisch in 10-prozentiger Salzsäure eingetragen und filtriert.

F. 86,0-89,0° (Wasser/Äthanol) (Lit.⁷⁹⁾ F. 89-90°, Äthanol)

2'-Hydroxy-4-methylchalkon (VIb) ⁸⁰⁾

Analog vorstehender Verbindung aus o-Hydroxyacetophenon und p-Tolylaldehyd.

F. 119,0-121,0° (Ligroin/Benzol) (Lit.⁸⁰⁾ F. 117-118°, Äthanol)

3-Benzylchromone IX

1. Die 2-Hydroxy-3-benzylchromanone-(4) VII werden in Eisessig und einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure dreißig Minuten rückfließend erhitzt. Die Lösung wird auf Eis gegossen und das ausgefallene Produkt abfiltriert.

2. Nach Methode D werden 2 bis 3 Mol 2'-Hydroxy-3-phenylpropionnon VIII in 5 ml absolutiertem Xylol gelöst und mit einem 1,2-fachen Überschuß an N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal umgesetzt.

3-Benzylchromon (IXa)

F. 109,0-111,0° (Ligroin/Benzol)

Ausbeute: 60%

Ber.: %C 81,34 %H 5,11

$C_{16}H_{12}O_2$

Gef.: 81,75 5,27

(236,3)

236

3-(4-Methylbenzyl)-chromon (IXb)

F. 85,0-87,0° (Ligroin)

Ausbeute: 44%

Ber.: %C 81,58 %H 5,63

$C_{17}H_{14}O_2$

Gef.: 81,75 5,27

(250,3)

250

Chromonyl-(3)-(salicyloylmethyl)-carbinol (X)

1,6 g (10 mM) 2-Formyl-2'-hydroxyacetophenon werden in 20 ml trockenem Chloroform oder Benzol gelöst, mit 1 ml Triäthylamin versetzt und fünf Stunden am Wasserabscheider gekocht. Nach dem Einengen der Lösung wird mit Ligroin gefällt.

F. 159,0-161,0° (Toluol)

Ausbeute: 57%

Ber.: %C 69,75 %H 4,55

C₁₈H₁₄O₅

Gef.: 69,88 4,80

(310,3)

310 (37 eV)

UV-Maxima (Dioxan): λ/nm ($\log \epsilon/\text{l Mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$): 214,5 (3,61),
249,5 (3,34), 307,0 (3,11).

Verbindung XI

Wird bei der Darstellung der vorstehenden Verbindung X Toluol als Lösungsmittel verwendet, fallen 50 mg einer weißen Verbindung XI ⁵⁰⁾ an, die nach dem Abfiltrieren aus viel Pyridin rekristallisiert werden kann.

F. > 350°

Gef.: %C 74,55 %H 3,84

1-Chromonyl-(3)-2-salicyloyläthen (V) ⁴⁵⁾

1. Nach A. SCHÖNBERG ⁴⁵⁾ wird Chromon mit Na-Äthylat in absolutem Äther umgesetzt.

2. 2 mM des vorstehenden Carbinols X werden in einer 1N NaOH-Lösung (Wasser/Äthanol/Dioxan) fünf Stunden erwärmt. Das

Produkt wird durch Eingießen in Wasser ausgefällt.

F. 175,0-177,5° (Toluol; gelbe Nadeln) (Lit.⁴⁵) F. 173-174°, Propanol)

UV-Maxima (Dioxan): λ/nm ($\log \epsilon/1 \text{ Mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$): 224,5 (3,22),
280,0 (3,12), 314,5 (3,27).

1-Chromonyl-(3)-2-(2-acetoxybenzoyl)-äthen

1. 1,0 g des vorstehenden Salicyloyläthens V werden in 15 ml Pyridin und 15 ml Acetanhydrid drei Stunden auf 60 bis 80 °C erwärmt. Die Lösung wird auf Eis gegossen und das Produkt filtriert.

2. 0,6 g Chromonyl-(3)-(salicyloylmethyl)-carbinol (X) werden wie oben beschrieben behandelt.

F. 138,5-140,0° (Ligroin/Benzol; weiße Nadeln) Ausbeute: 70 %
Ber.: %C 71,85 %H 4,22

C₂₀H₁₄O₅ Gef.: 71,71 4,38
(334,3)

UV-Maxima (Dioxan): λ/nm ($\log \epsilon/1 \text{ Mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$): 228,0 (3,29),
278,5 (3,24), 307,0 (3,37).

1-Chromonyl-(3)-2-(2-benzoxybenzoyl)-äthen

1. 0,6 g des Salicyloyläthens V werden in 8 ml absolutiertem Pyridin gelöst, mit 0,3 ml Benzoylchlorid versetzt und drei Stunden auf 100 °C erwärmt. Die Lösung wird auf ein Gemisch von Eis und verdünnter Salzsäure gegossen. Das verfestigte Produkt wird abfiltriert.

2. 0,5 g Chromonyl-(3)-(salicyloylmethyl)-carbinol (X) werden wie unter 1. beschrieben umgesetzt.

F. 132,5-135,0° (2 Mal Ligroin/Benzol; schwach gelbe lichtempfindliche Kristalle) Ausbeute: 37 bzw. 70%

Ber.: %C 75,82 %H 4,07

C₂₅H₁₆O₅ Gef.: 75,80 4,20
(396,4)

UV-Maxima (Dioxan): λ/nm ($\log \epsilon / \text{l Mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$): 230,5 (2,53),
278,5 (3,27), 308,0 (3,38).

3-(Chromonyl-(3))-chromanon-(4) (XII) ⁸¹⁾

1. Nach A. SCHÖNBERG⁸¹⁾ werden 1 g 1-Chromonyl-(3)-2-salicyloyläthen (V) in 50 ml Eisessig und 2 ml konzentrierter Schwefelsäure sechs Stunden rückfließend erhitzt. Rekrystallisiert wird aus Ligroin/Benzol unter Verwendung von Al₂O₃.

2. 1 g des Chromonyl-(3)-carbinols X werden wie unter 1. beschrieben behandelt. Aus dem entstandenen Gemisch des Chromanons XII und Chromonyläthens V wird die Verbindung XII durch Extrahieren mit Ligroin isoliert.

F. 155,5-157,5° (Ligroin/Benzol) (Lit.⁸¹⁾ F. 154-155°, Benzol/Benzin).

Ausbeute: 10%

Ber.: %C 73,96 %H 4,14

C₁₈H₁₂O₄ Gef.: 73,65 4,17
(292,3)

3-(2-Salicyloyläthyl)-chromon (XIV) ⁷⁵⁾

1 g 1-Chromonyl-(3)-2-salicyloyläthen (V) werden in 70 ml Dioxan gelöst und an 0,15 g Pd/Kohle hydriert. Die filtrierte Lösung wird eingeengt und zur Fällung mit Wasser verdünnt.

F. 151,5-152,5° (Äthanol) (Lit.⁷⁵⁾ F. 122°, Äthanol)

Ausbeute: 67%

Ber.: %C 73,50 %H 4,78

C₁₈H₁₄O₄

Gef.: 73,85 4,87

UV-Maxima (Dioxan): λ/nm ($\log \epsilon/1 \text{ Mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$): 214,5 (3,54),
249,5 (3,24), 307,5 (3,03).

3-(2-Acetoxybenzoyl)-äthyl)-chromon

0,8 g (1 mM) der vorstehenden Salicyloylverbindung XIV werden mit 5 ml Pyridin und 5 ml Acetanhydrid drei Stunden auf 70 bis 80 °C erwärmt. Die Lösung wird zur Fällung auf Eis gegossen.

F. 106,0-108,0° (Ligroin/Äthanol)

Ausbeute: 73%

Ber.: %C 71,35 %H 4,80

C₂₀H₁₆O₄

Gef.: 71,26 4,80

λ/nm

1,1-Bis-salicyloyl-propane XV

1. Hydrolyse von Bis-chromonyl-(3)-methanen II

1 mM Styryl- (IIb), Phenyl- (IIc) bzw. Phenäthyl-bis-chromonyl-

-(3)-methan (IIg) werden in einem Gemisch von 2,0 g NaOH/ 5 ml Wasser/ 35 ml Äthanol/ 10 ml Dioxan fünf Stunden auf dem Wasserbad rückfließend erhitzt. Die neutralen Anteile der Lösung werden durch Extrahieren mit Methylenchlorid entfernt. Die Lösung wird angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Saure Bestandteile werden aus der organischen Phase mit Hydrogencarbonatlösung ausgewaschen. Anschließend wird mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird eingengt und zur Fällung Petroläther zugegeben.

2. Hydrolyse von Bis-(4-hydroxycumarinyl-(3))-methanen (XVI) 3 mM Phenyl- (XVIb), p-Tolyl- (XVIc) bzw. Methyl-bis-(4-hydroxycumarinyl-(3))-methan (XVIId) werden in 50 ml 20-prozentiger KOH, Bis-(4-hydroxycumarinyl-(3))-methan (XVIa) wird in 10-prozentiger KOH, vierzig Stunden auf dem Ölbad rückfließend erhitzt.

Die Aufarbeitung erfolgt wie unter 1.

Die analytischen Daten finden sich in der Tabelle XVII.

2-Phenäthyl-1,3-bis-salicyloyl-propan (XVf)

1 mM 2-Styryl-1,3-bis-salicyloyl-propan XVb werden in 30 ml Dioxan an 0,1 g Pd/Kohle hydriert. Die vom Katalysator befreite Lösung wird eingengt und mit Wasser zur Fällung versetzt.
(Analytische Daten siehe Tabelle XVII)

Tabelle XVII

1,3-Bis-salicyloyl-propane XV

		Methode (%Ausbeute)	Schmelzpunkt (Lösungsmittel) Molgewicht: (Ber.) Gef.	%C Ber. Gef.	%H
XVa	unsubstitu-	2	101,0-102,5°	71,83	5,63
	iert 39)	(66)	(Ligroin)	71,81	5,34
	$C_{17}H_{16}O_4$		(284,3) 284		
XVc	2-Phenyl-	1	113,5-115,0°	76,65	5,58
	$C_{23}H_{20}O_4$	(52)	(Ligroin)	76,68	5,75
		2	(360,4) 360		
XVb	2-Styryl-	1	102,0-104,5°	77,74	5,73
	$C_{25}H_{22}O_4$	(42)	(Benzol/ Ligroin)	77,75	6,14
			(386,4) 386		
XVd	2-(p-Tolyl)-	2	85,5 - 87,5°	76,95	5,92
	$C_{24}H_{22}O_4$	(47)	(Ligroin)	76,78	5,97
			(374,4) 374		
XVe	2-Methyl-	2	111,0-113,0°	72,47	6,08
	$C_{18}H_{18}O_4$	(79)	(Ligroin)	72,31	5,91
			(298,3) 298		
XVf	2-Phenäthyl-	1	90,0 - 91,0°	77,30	6,23
	$C_{25}H_{24}O_4$	(77)	(Ligroin)	77,75	6,14
			(388,5) 388		

1: Aus Bis-chromonyl-(3)-methanen II; 2: Aus Bis-(4-hydroxy-cumarinyl-(3))-methanen XVI

1,2-Bis-(5-methylsalicyloyl)-propan (XVg) ⁶⁸⁾

6 g (20 mM) Glutarsäure-bis-(p-toly-lester) werden mit 6,7 g $AlCl_3$ in 50 ml Chlorbenzol sechs Stunden am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird in Eis und konzentrierter Salzsäure eingetragen, mit Äther extrahiert und in NaOH überführt. Diese Phase wird angesäuert, ausgeäthert, die organische Phase mit Wasser neutralgewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, eingeengt und mit Petroläther zur Kristallisation gebracht.

F. 140,0-141,5° (Ligroin/Benzol, 64% Ausbeute) (Lit. ⁶⁸⁾ F. 140-141°, Äthanol, 66% Ausbeute).

$C_{19}H_{20}O_4$

Ber.: %C 72,90 %H 6,45

Gef.: 73,08 6,47

Glutarsäure-bis-(p-toly-lester) ⁶⁸⁾

39 g (0,3 M) Glutarsäure und 65 g (0,4 M) p-Kresol werden auf 115 bis 120 °C erwärmt. Nach langsamem Zugabe von 30 ml $POCl_3$ wird noch drei Stunden auf 120 °C erhitzt. Das Gemisch wird mit Eis und Wasser versetzt, mit Methylenchlorid extrahiert, mit Sodalösung behandelt und anschließend mit Wasser neutralgewaschen. Die über Na_2SO_4 getrocknete Lösung wird eingedampft und mit wenig Äther/Petroläther wieder aufgenommen.

F. 86,0-87,0° (Wasser/Äthanol, 37% Ausbeute) (Lit. ⁶⁸⁾ F. 86 - 87°, Äthanol/Wasser 2:1, 61% Ausbeute).

Bis-(4-hydroxycumarinyl-(3))-methane XVI ⁷⁴⁾

Zu 4,8 g (30 mM) 4-Hydroxycumarin in 25 ml Äthanol werden 2,5 M Form-, Benz-, p-Toluy- bzw. Acetaldehyd gegeben. Nach einstün-

digem Kochen am Rückfluß wird das abgekühlte Gemisch mit Wasser versetzt.

Bis-(4-hydroxycumarinyl-(3))-methan (XVIa) ⁷⁰⁾

F. 287,0-289,0° (Dioxan, 87% Ausbeute) (Lit. ⁷⁰⁾ F. 288-289°, Cyclohexanon, 91% Ausbeute).

Ber.: %C 67,85 %H 3,60

Gef.: 68,19 3,74

Bis-(4-hydroxycumarinyl-(3))-phenylmethan (XVIb) ⁷⁴⁾

F. 234,0-235,5 Zers. (Ligroin/Toluol, 60% Ausbeute) (Lit. ⁷⁴⁾
F. 228-229°, Äthanol, 91% Ausbeute).

Ber.: %C 72,80 %H 3,92

Gef.: 72,96 3,88

Bis-(4-hydroxycumarinyl-(3))-p-tolylmethan (XVIc) ⁸²⁾

F. 268,0-270,0° Zers. (Toluol, 62% Ausbeute) (Lit. ⁸²⁾ F. 268°, 80% Ausbeute).

Ber.: %C 73,25 %H 4,26

Gef.: 73,55 4,55

1,1-Bis-(4-hydroxycumarinyl-(3))-äthan (XVIId) ⁷⁴⁾

F. 175,0-177,0 (2 Mal Ligroin/Benzol, 66% Ausbeute) (Lit. ⁷⁴⁾
F. 176-178°, Äthanol, 67% Ausbeute).

Ber.: %C 68,56 %H 4,02

Gef.: 68,52 4,14

2-(2-Salicyloyläthyl)-4-hydroxycumarin (XVIIa) ⁷²⁾

2 g Dicumarol (XVIa) werden in 25 ml 10-prozentiger KOH zwei bis drei Stunden am Rückfluß gekocht. Die Lösung wird mit verdünnter Mineralsäure angesäuert und das ausgefallene Produkt abfiltriert. F. 190,0-192,0° (Toluol, 70% Ausbeute) (Lit. ⁷²⁾ F. 196°, Eisessig, 70% Ausbeute).

Ber.: %C 69,70 %H 4,56

Gef. 69,68 4,56

3-(1-Phenyl-2-salicyloyläthyl)-4-hydroxycumarin (XVIIb) ⁷¹⁾

1. 0,5 g Phenyl dicumarol (XVIa) werden in 10-prozentiger KOH vierzig Stunden am Rückfluß auf dem Ölbad erhitzt. Das Produkt wird durch Ansäuern der Lösung ausgefällt, abfiltriert und getrocknet.

F. 188,0-190,0° (Ligroin/Toluol, 53% Ausbeute) (Lit. ⁷¹⁾ F. 194°, Äthanol).

2. 3,9 g (17 mM) 2'-Hydroxychalkon (VIa) und 2,75 g (17 mM) 4-Hydroxycumarin werden fünfzehn Stunden in Pyridin gekocht. Die Lösung wird in Wasser gegossen, auf pH 2 gebracht und mit Äther extrahiert. Die organische Phase wird eingengt und zur Fällung mit Petroläther versetzt.

F. 192,5-194,5° (Ligroin/Toluol, 30% Ausbeute) (Lit. ⁷¹⁾ F. 194°, Äthanol, 34% Ausbeute).

Ber.: %C 74,70 %H 4,72

Gef.: 74,82 4,76

4-Hydroxycumarin 83)

10 g Natrium werden mit 160 ml absolutem Äthanol zu Na-Äthylat umgesetzt. Der Alkohol wird i. Vac. entfernt. Es werden 155 ml Diäthylcarbonat zugegeben und unter Rühren 30 g o-Hydroxyaceto-phenon zuge tropft. Nach dreieinhalbstündigem Erwärmen auf dem Wasserbad werden 450 ml Wasser zugesetzt. Das Produkt wird durch Ansäuern mit 25-prozentiger Salzsäure gefällt und auf der Nutsche mit viel verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen.

F. 208,5-210,0° (2 Mal Dioxan, 50% Ausbeute) (Lit.⁸³⁾ F. 209 - 212°, Wasser/Äthanol, 44% Ausbeute).

1-Salicyloyl-1-anilinomethylen-2-phenäthyl-2-chromonyl-(3)-
-äthan (XVIII)

0,8 g (2 mM) Phenäthyl-bis-chromonyl-(3)-methan (IIg) werden mit 1,1 ml (12 mM) frisch destilliertem Anilin und 0,23 g (10 mM) Natrium in 20 ml absolutem Äthanol zwanzig Stunden am Rückfluß gekocht. Das Gemisch wird in ca. 100 ml Wasser gegossen und mit verdünnter Salzsäure schwach angesäuert. Das Produkt fällt nach einigen Tagen aus. Es wird abgesaugt und mit Äthanol/Wasser 1:3 gewaschen.

F. 175,0-176,5° (2 Mal Äthanol/Wasser/Aktivkohle; gelbe Kristalle) Ausbeute: 25%

Ber.: %C 79,02 %H 5,43 %N 2,79

C₃₃H₂₇NO₄

Gef.: 78,90 4,83 2,75

(501,6)

501

UV-Maxima (Methanol): λ /nm (log ϵ /l Mol⁻¹·cm⁻¹): 247,0(3,31),
307,5 (3,12), 403,0 (2,88).

N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal ⁷⁶⁾

Zu 46 g Natrium in 650 ml absolutem Methanol werden bei 0°C in einer Stunde 400 g eines Adduktes ⁷⁶⁾ aus Dimethylformamid und Dimethylsulfat unter Feuchtigkeitsausschluß eingetropft. Das Gemisch wird noch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Acetal und Methanol werden gemeinsam abdestilliert, wobei die Heiztemperatur auf 180 °C erhöht und Vakuum angelegt werden muß. Das Destillat wird über eine Drahtwendelkolonne bei geringfügig vermindertem Druck getrennt.

Ausbeute: 74%

3-Benzylidenchromanon-(4) ⁸⁴⁾

In die Lösung von 4,5 g (30 mM) Chromanon-(4) und 3,3 ml (30 mM) Benzaldehyd in 50 ml absolutem Äthanol wird bei 0 bis 5 °C eine Stunde lang trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Die Reaktionslösung wird mit Wasser verdünnt und mit 3N Ammoniak neutralisiert. Die ausgefallene Verbindung wird abfiltriert.

F. 110,0-112,0° (Äthanol, 76% Ausbeute) (Lit. ⁸⁴⁾ F. 113°, Äthanol)

3-Benzylchromanon-(4) ⁸⁴⁾

0,5 g der obigen Benzylidenverbindung werden an 0,2 g Pd/Kohle in Dioxan hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird die Lösung eingeeengt, mit Wasser versetzt und ausgerührt.

F. 61-62° (Äthanol/Wasser, 60% Ausbeute) (Lit. ⁸⁴⁾ F. 58°, Eisessig/Wasser)

C) Literaturverzeichnis

- 1.) E. Späth und W. Gruber, Ber. 71, 106 (1938)
- 2.) W. Kern, Pharmaz. Ztg. 89, 275 (1953)
- 3.) R.A. Baxter et al., J. chem. Soc. 1949, 30
- 4.) A. Robertson und J.A. Clarke, A.P. 2680119
- 5.) O. Dann D.B.P. 956047
O. Dann und G. Illing, Ann.605, 147 (1957)
- 6.) R. Aneja, Ber. 93, 297 (1960)
- 7.) O. Dann und H.-G. Zeller, Ber. 93, 2829 (1960)
- 8.) J. Schmutz et al., Helv. chim. Acta 34, 767 (1951)
- 9.) J. Schmutz et al., Helv. chim. Acta 36, 620 (1953)
- 10.) P.F. Wiley, J. Am. chem. Soc. 74, 4329 (1952)
L. Vargha und M. Rados, Acta chim. Acad. Sci. hung. 3,
223 (1953)
G. Jongebreur, Arch. int. Pharmacodynam. Therap. 90,
384 (1952); Pharmac. Weekblad 86,
661 (1951), C.A. 47, 2172 (1953)
- 11.) P. da Re, Schwz. P. 358, 092, C. 1963, 4811
- 12.) P. da Re, Schwz. P. 391727 (1965) C. 1967, 17-1772
B. Reichert, Arch. Pharmaz. 293, 111 (1960)
- 13.) P. da Re, Schwz. P. 385238 (1965), C. 1967, 11-1868
J. Setnikar, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 128, 176 (1960),
C. 1964, 18-1520
J. Setnikar, J. med. pharmac. Chem. 3, 471 (1961)
- 14.) P. da Re et al., Nature 184, 362 (1959)
- 15.) W.L. Benoze, U.S.P. 3178442, C. 1967, 29-1804

- 16.) P. Tronche et al., *Ann. pharmac. franc.* 23, 573 (1965),
C. 1967, 18-1534
- 17.) Th. B. Lee und R. Templeton, *Ger. Offen.* 1,917,123(1970),
C.A. 74, 99873z (1971)
- 18.) H. Cairns und D. Hunter, *Ger. Offen.* 2,024,159 (1970),
C.A. 74, 76331g (1971);
Ger. Offen. 2,008,985 (1970),
C.A. 73, 130887n(1970)
- 19.) G. Wittig, *Ber.* 57, 88 (1924)
- 20.) St. v. Kostanecki et al., *Ber.* 34, 2942, 3719 (1901)
- 21.) C. Mentzer und P. Meunier, *Bull. Soc. chim. France* 11,
302 (1944)
- 22.) A. Schönberg, *J. Am. chem. Soc.* 72, 3396 (1950)
- 23.) F. Eiden und H. Haverland, *Ber.* 100, 2554 (1967)
- 24.) L. Claisen, *Ann.* 297, 1 (1897)
R. G. Jones, *J. Am. chem. Soc.* 74, 4889 (1952)
H. Henecka in H. Krauch und W. Kunz, *Reaktionen der organischen Chemie* 1969
- 25.) F. Eiden und H. Haverland, *Arch. Pharmaz.* 300, 806 (1967)
- 26.) J. E. Gowan et al., *J. chem. Soc.* 1958, 2495
- 27.) L. Farkas, *Ber.* 90, 2940 (1957); 91, 2858 (1958)
- 28.) B. Föhlisch, *Ber.* 104, 348 (1971)
- 29.) R. Heywang und St. v. Kostanecki, *Ber.* 35, 2887 (1902)
- 30.) W. Baker et al., *J. chem. Soc.* 1952, 3826; 1953, 1852;
1954, 3823;
Tetrahedron Letters 5, 6 (1960)
- 31.) H. Henecka, in H. Krauch und W. Kunz, *Reaktionen der organischen Chemie* 1969, 47
A. V. Rama Rao et al., *Indian J. Chem.* 2, 431 (1964)

- 32.) St. v. Kostanecki und A. Rozycki, Ber. 34, 102 (1902)
- 33.) T. Szell et al., Tetrahedron 25, 707, 715 (1969)
- 34.) H. Simonis und P. Remmert, Ber. 47, 2229 (1914)
- S. Z. Ahmad und R. D. Desai, Proc. Indian Acad. Sci. 6A,
6 (1937), C.A. 32, 559 (1938)
- 35.) O. Dann und G. Illing, Ann. 605, 158 (1957)
- 36.) S. Ruhemann, Ber. 46, 2188 (1913)
- 37.) A. Schönberg und G. Schütz, Ber. 93, 1466 (1960)
- W. Bronthorne und D.H. Reid, J. chem. Soc. 1959, 2773
- H.J. Dauben et al., J. Am. chem. Soc. 79, 4557 (1957)
- 38.) J. Colonge und A. Guyot, Bull. Soc. chim. France 1958, 329
- 39.) C. Mentzer et al., Bull. Soc. chim. France 12, 430 (1945)
- 40.) M. Ikawa und K.P. Link, J. Am. chem. Soc. 72, 4373 (1950)
- 41.) Š.M. Glozman et al., Chim. heterocikličeskich Soedinenij
1, 26 (1969), SRD 1969, 60-0909
- Š.M. Glozman et al., USSR 215, 212, C.A. 70, 47298p
- 42.) H. Suhr, Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der
organischen Chemie, 116 (1965)
- 43.) M. Peglow, Dissertation FU-Berlin 1969
- 44.) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, XI/1, 438
- 45.) A. Schönberg, Ber. 94, 660 (1961)
- 46.) F. Böhler und Ch. Tamm, Tetrahedron Letters 36, 3479 (1967)
- R.E. Finckh und Ch. Tamm, Experientia 26, 472 (1970)
- W.T.L. Sidwell und Ch. Tamm, Tetrahedron Letters 7, 475
(1970)
- 47.) G. Wittig, Ann. 446, 203 (1925)
- 48.) D. Evans und J.M. Lockhart, J. chem. Soc. C, 1966, 711
- 49.) W.E. Smith und B.A. Shoulders, J. Phys. Chem. 69, 2022 (1965)

- 50.) K. Kostka, Roczn. Chem. 40, 1861 (1966), C.A. 67, 2969^e(1967)
- 51.) Z.J. Vejdělek et al., Chem. Listy 47, 575 (1953), C.A. 49,
306^b (1953)
- 52.) G. Wittig, Ann. 446, 155 (1925)
- 53.) T. Széll, J. chem. Soc. 1967, 2041
- 54.) W. Baker, J. chem. Soc. 144, 1386 (1933)
- 55.) T.S. Wheeler et al., J. chem. Soc. 1950, 1925
- 56.) M.V. Shah und S. Sethma, J. chem. Soc. 1960, 3899
- 57.) K. Fučík, C. 1959, 3581
- 58.) R.C. Elderfield, Heterocyclic Compounds II, 258
- 59.) H. Simonis, Ber. 50, 779 (1917)
- 60.) R.D. Desai und W.S. Warovdekar, C.A. 36, 90 (1942)
- 61.) E. Walz, Ann. 489, 118 (1931)
- 62.) H. Haverland, Dissertation FU-Berlin 1967
- 63.) G. Menichi et al., Chim. thérapeut. 6, 422 (1970)
- 64.) Ch.W. Winter und C.S. Hamilton, J. Am. chem. Soc. 74,
3999 (1952)
- 65.) R. Gren, Dissertation FU-Berlin, 1968
- 66.) W. Treibs und W. Reinheckel, Ber. 87, 345 (1954)
W. Treibs und H. Dorn, Ber. 88, 834 (1955)
- 67.) H.D. Vogelsang und Th. Wagner-Jauregg, Ann. 568, 116 (1951)
L.J. Smith und R.P. Holmes, J. Am. chem. Soc. 73, 3847 (1951)
- 68.) F.D. Thomas et al., J. Am. chem. Soc. 80, 5864 (1958)
- 69.) K.W. Auwers und W. Maus, Ann. 460, 241 (1928)
- 70.) M.A. Stahmann et al., J. Biol. Chem. 138, 513 (1941)
- 71.) M. Ikawa et al., J. Am. chem. Soc. 66, 902 (1944)
- 72.) H. Wittmann et al., Mh. Chem. 96, 1200 (1965)

- 73.) N.C. Deen and S. Setina, J. Org. Chem. 22, 388 (1957)
- L.A. Goding und B.D. West, J.Org. Chem. 33, 437 (1968)
- E.S. Wildi, J. Org. Chem. 16, 407 (1951)
- 74.) W.R. Sullivan et al., J. Am. Chem. Soc. 65, 2288 (1943)
- 75.) J. Procházka, Czech. Sp. 23 (1956), C.A. 51, 8806^b (1957)
- 76.) H. Brederick et al., Ber. 101, 41 (1968)
- 77.) R. Bogner und J. Stefanowsky, Tetrahedron 18, 143 (1962)
- 78.) M.P. Alekayuk, Chim.geterocikličeskich Soedinenij 1966, 176
- 79.) B.L. Chay and M.S. Marathe, Indian J.Chem. 1, 398 (1963)
- 80.) Durga Nath. Dhar, J. Indian chem. Soc. 37, 363 (1960)
- 81.) A. Schönberg, Ber. 96, 1533 (1963)
- 82.) M. Deželić, J. Med. Chem. 7, 284 (1964)
- 83.) R.A. Kloss und Ch. Wiener, J. Org. Chem. 28, 1671 (1963)
- 84.) F. Freiffer et al., Ann. 564, 208 (1949)

Diese Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin.

Ich danke Herrn Professor Eiden für das Thema sowie für seine stete Diskussionsbereitschaft und die mir jederzeit gewährte Unterstützung.

Lebenslauf

Am 24. April 1936 wurde ich als Sohn des kaufmännischen Angestellten Bernhard Luft und seiner Ehefrau Elfriede geb. Hartig in Berlin geboren.

Von 1942 bis 1947 besuchte ich die Grundschule in Berlin. Danach kam ich an die Oberschule Adlershof in Ostberlin, die ich 1954 nach bestandenen Abitur verließ. Anschließend war ich bis Oktober 1956 als Laborant im ostberliner DEFA-Farbfilmkopierwerk tätig. 1955 legte ich die "Ergänzungsprüfung für Ostabiturienten" in Westberlin ab.

Im Wintersemester 1956/1957 nahm ich an der Freien Universität Berlin das Chemiestudium auf. 1961 bestand ich die Diplomvorprüfung und beendete im Oktober 1968 das Studium als Diplom-Chemiker.

Von März 1964 bis 1969 war ich freier Mitarbeiter beim "Chemischen Zentralblatt" des Verlags Chemie in Berlin.

Im Februar 1969 begann ich am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden mit meiner Dissertation. Seit dieser Zeit bin ich auch als Wissenschaftlicher Assistent tätig.

